



Perioperativ og pallierende kemoterapi til patienter med knoglederiverede sarkomer

Version 2.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

12. januar 2022 (DSG)

Administrativ godkendelse

11. marts 2022 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 31. januar 2024

INDEKSERING

Dansk sarkomgruppe, knoglesarkomer, kemoterapi

Indholdsfortegnelse

| | |
|--|----|
| Nyt siden sidst (ændringslog)..... | 2 |
| 1. Anbefalinger (Quick guide)..... | 4 |
| Ewings sarkom..... | 4 |
| Osteosarkom..... | 4 |
| High-grade spindelcelle/pleomorf sarkom..... | 5 |
| Kondrosarkom – systemisk behandling..... | 5 |
| Kordomer..... | 6 |
| Immunterapi..... | 6 |
| 2. Introduktion..... | 7 |
| 3. Grundlag..... | 8 |
| Ewings sarkom..... | 8 |
| Osteosarkom..... | 10 |
| High-grade spindelcelle/pleomorf sarkom..... | 11 |
| Kondrosarkom – systemisk behandling..... | 12 |
| Kordomer..... | 12 |
| Immunterapi..... | 13 |
| 4. Referencer..... | 14 |
| 5. Metode..... | 18 |
| 6. Monitorering..... | 20 |
| 7. Bilag..... | 21 |
| 8. Om denne kliniske retningslinje..... | 51 |

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.1

| Retningslinjeafsnit | Beskrivelse af ændring |
|---------------------|---|
| Anbefalinger | <p>For Knoglesarkomer er følgende anbefalinger ændret:</p> <p><u>Ewings sarkom:</u></p> <p>Anbefaling 1. Systemisk behandling af nydiagnosticeret Ewings sarkom, både for lokaliseret og metastaserende sygdom bør omfatte: Primær behandling med induktions kemoterapi bestående af 9 serier VDC/IE, efterfulgt af operation med vid resektion og konsoliderende kemoterapi med 5 serier IE/VC (A)</p> <p>Ved lav tumor nekrosegrad (<90%) vurderes omlægning af den konsoliderende kemoterapi til højdosis kemoterapi med melphalan + busulfan og autolog stamcellestøtte hos en snævert defineret gruppe behandlet med VIDE (A). Data savnes for VDC/IE.</p> <p>Anbefaling 2. Systemisk behandling af refraktær/recidiverende Ewings sarkom omfatter: Cabozantinib (B) er tilføjet</p> <p><u>Osteosarkom:</u></p> <p>Anbefaling 4. For patienter med recidiv både lokalt og ved metastatisk udbredning, hvor resektion ikke er muligt, har behandlingen et pallierende sigte og følgende regimer kan anvendes: Cabozantinib (B) er tilføjet Regorafenib (B) er tilføjet</p> <p><u>Kondrosarkom:</u></p> <p>Anbefaling 6. Patienter med konventionelt kondrosarkom bør tilbydes Tilføjes: Pazopanib (B) er tilføjet Tilføjes: Regorafenib (B) er tilføjet</p> <p><u>Kæmpecelletumor</u> UDGÅR</p> <p><u>Immunterapi</u> TILFØJES:</p> <p>Anbefaling 10. Kan ikke anbefales som standardbehandling (B)</p> |

| | |
|-------------------|--|
| Referencer | Ændret til nyeste ESMO og NCCN guidelines inkl henvisning til FaR RMS protokol. Tilføjet 10 nye artikler og fjernet 4 referencer til kæmpecelletumorer fra referenceliste. Til evidens Tabellen er der tilføjet 12 artikler (bilag 6). |
| Litteratursøgning | Ny søgning foretaget indeholdende litteratur i perioden januar 2019 – november 2021. |

1. Anbefalinger (Quick guide)

Ewings sarkom

1. Systemisk behandling af nydiagnosticeret Ewings sarkom, både for lokaliseret og metastaserende sygdom bør omfatte:

- Primær behandling med induktions kemoterapi bestående af 9 serier VDC/IE, efterfulgt af operation med vid resektion og konsoliderende kemoterapi med 5 serier IE/VC (A)
- Ved lav tumor nekrosegrad (<90%) vurderes omlægning af den konsoliderende kemoterapi til højdosis kemoterapi med melphalan + busulfan og autolog stamcellestøtte hos en snævert defineret gruppe behandlet med VIDE (A). Data savnes for VDC/IE.

2. Systemisk behandling af refraktær/recidiverende Ewings sarkom omfatter:

- Cyklofosamid + topotecan (B)
- Højdosis ifosamid (B)
- Irinotecan + temozolamid (B)
- Gemcitabin + docetaxel (B)
- Carboplatin + etoposid (C)
- Cabozantinib (B)
- Patienter bør indgå i protokollert behandling (D)

Osteosarkom

3. Systemisk behandling af patienter primært diagnosticeret med lokaliseret high-grade eller debuterende metastatisk OS bør omfatte:

- 6 serier cisplatin + doxorubicin + høj dosis mtx for patienter < 40 år, med vid resektion efter 2. serie (A)
- 6 serier cisplatin + doxorubicin for patienter > 40 år, med vid resektion efter 2. serie (B)

- lav nekrosegrad får ingen konsekvens for det postoperative kemoterapiregime, idet en ændring til et andet aktivt regime med tillæg af ifosfamid + etoposid ikke har vist en effekt (A)
 - Der bør vanligvis gives 2 serier kemoterapi inden operation, som dels kan have en symptomlindrende effekt og give vigtig prognostisk information vurderet ud fra nekrosegraden af resektatet (A)
4. For patienter med recidiv både lokalt og ved metastatisk udbredning, hvor resektion ikke er muligt, har behandlingen et pallierende sigte og følgende regimer kan anvendes:
- Ifosfamid + etoposid (B)
 - Gemcitabin + docetaxel (B)
 - Regorafenib (A)
 - Pazopanib (C)
 - Cabozantinib (B)
 - Regorafenib (B)

High-grade spindelcelle/pleomorf sarkom

5. Systemisk behandling af patienter med high-grade spindelcelle/pleomorf sarkom bør følge de for osteosarkom gældende behandlingsregimer (B)

Kondrosarkom – systemisk behandling

6. Patienter med konventionelt kondrosarkom bør tilbydes
- Tilføjes: Pazopanib (B)
 - Tilføjes: Regorafenib (B)
 - henvisning til protokolleret behandling (D)
7. Patienter med mesenchymalt kondrosarkom bør behandles a.m. ewings sarkom (D)
8. Patienter med dedifferentieret kondrosarkom bør behandles a.m. osteosarkom (D))

Kordomer

9. Systemisk behandling til patienter med kordom bør omfatte:

- Imatinib (B)
- Sorafenib (B)

Immunterapi

10. Kan ikke anbefales som standardbehandling (B)

2. Introduktion

Knoglederiverede sarkomer udgør ca. 20 % af sarkomer med en aldersbetinget varierende forekomst af undertyper, aggressivitet og følsomhed for kemoterapi. Radikal kirurgi og i et vidst omfang stråleterapi, er gennemgående behandlingsmodaliteter som sikrer lokalkontrol.

Særligt gældende for Ewings sarkom (ES), high-grade osteosarkom (OS) og high-grade spindelcelle/pleomorfe sarkomer er perioperativ kemoterapi fast integreret i den primære behandling af både lokoregional og avanceret sygdom. Rationalet for kemoterapi i denne sekvens er dels at opnå down-staging af tumor og dels systemisk kontrol, idet alle tre sarkomundertyper må betragtes som værende mikrometastatisk udbredte på diagnosetidspunktet.

For ES og OS har in situ tumorrespons efter præoperativ kemoterapi en afgørende prognostisk betydning (målt på grad af nekrose over eller under 90%), og kan for ES en have terapeutisk konsekvens med vurdering om ændring af det postoperative kemoterapiregime ved ringe nekrosegrad.

Med udgangspunkt i en gennemgang af litteraturen og den vægtede evidens vil der herunder blive gjort rede for grundlaget for de opdaterede nationale retningslinjer.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret centraliseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Patientgruppe

Anbefalingerne gælder for voksne patienter (alder > 18 år) med knoglesarkomer.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle på de to danske sarkomcentre.

3. Grundlag

Ewings sarkom

1. Systemisk behandling af nydiagnosticeret Ewings sarkom, både for lokaliseret og metastaserende sygdom bør omfatte:

- **Primær behandling med induktions kemoterapi bestående af 9 serier VDC/IE, efterfulgt af operation med vid resektion og konsoliderende kemoterapi med 5 serier IE/VC (A)**
- **Ved lav tumor nekrosegrad (<90%) vurderes omlægning af den konsoliderende kemoterapi til højdosis kemoterapi med melphalan + busulfan og autolog stamcellestøtte hos en snævert defineret gruppe behandlet med VIDE (A). Data savnes for VDC/IE.**

2. Systemisk behandling af refraktær/recidiverende Ewings sarkom omfatter:

- **Cyklofosamid + topotecan (B)**
- **Højdosis ifosamid (B)**
- **Irinotecan + temozolamid (B)**
- **Gemcitabin + docetaxel (B)**
- **Carboplatin + etoposid (C)**
- **Cabozantinib (B)**

3. Patienter bør indgå i protokolleret behandling (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Ewings sarkom (ES) er definatorisk highgrade og behandles ens uanset lokalisation (inkl. ekstraskelletal ES). Perioperativ kombinationskemoterapi i tillæg til lokalbehandling har markant bedret prognosen med 5 års overlevelse for både lokaliseret sygdom og metastatisk sygdom på hhv. 60-75% og 30% mod tidligere under 10% for lokalbehandling alene (1, 2).

Der er internationalt enighed om kemoterapi er primærbehandling, idet der opnås en markant bedret overlevelse sammenlignet med historiske kontroller (1, 2)(2a) Ligeledes bør doseringsintensiteten være høj (3)(3a+). Med udgangspunkt i aktive kemoterapeutika gives der en kombination af 5-6 stoffer som er udledt af to store aktive protokoller:

- 1) I Europa: induktions kemoterapi med 6 serier vinkristin + ifosfamid + doxorubicin + etoposid (VIDE) efterfulgt af operation med vid resektion og konsoliderende kemoterapi med 8 serier med vinkristin + actinomycin D + ifosfamid (VAI) eller vinkristin + actinomycin D + cyklofosfamid (VAC) udledt af EURO-EWING99 (4, 5).
- 2) I Nordamerika: alternerende serier vinkristin + doxorubicin + cyklofosfamid med ifosfamid og etoposid (VDC/IE og IE/VC) (6).

Seneste resultater fra et fase 3 studie som sammenligner disse to behandlingsregimer i EuroEwing2012 (ISRCTN 92192408) viser, at VDC/IE og IE/VC opnåede bedre overlevelse gældende både for EFS og OS med HR på hhv. 0.70 (0.51, 0.95) og 0.64 (0.42, 0.96), uden forskel i bivirkninger (7)(1b). Således er den nye anbefaling induktionskemoterapi med 9 serier VDC og IE (alternerende), lokalbehandling og 5 serier konsoliderende VC og IE (alternerende).

For patienter med **lokaliseret sygdom** og lav tumor nekrosegrad har der hidtil ikke været dokumentation for omlægning af konsoliderende kemoregime og kan ikke anbefales som standard. Gældende for behandling med VIDE induktionskemoterapi er der dokumentation for omlægning til højdosis kemoterapi med melphalan + busulfan og autolog stamcellestøtte (8) hos en snævert defineret gruppe. For patienter under 50 år med høj risiko for recidiv opnåede man en signifikant forbedret EFS og OS efter 3 år som så ud til at fortsætte efter 8 år. Patienter med metastatisk sygdom (lungemetastaser) havde ingen gavn af denne behandling (1b). Der foreligger endnu ingen data for omlægning til højdosis kemoterapi efter VDC/IE induktionsbehandling.

For patienter med **primær metastatisk** sygdom er behandlingen den samme som ved lokaliseret sygdom, om end responsraten er reduceret og prognosen forværret. Der synes at være en bedre overlevelse blandt patienter med isolerede lungemetastaser i forhold til øvrige lokaliseringer (9)(2b).

For patienter med **behandlingsrefraktær eller recidiverende sygdom** findes der ingen data fra randomiserede undersøgelser, hvorfor den bedst applicerbare standard er baseret på mindre kohorte studier og opgørelser. Der er fundet aktive kombinations kemoterapiregimer bestående af 9 cyclofosfamid + topotecan (10, 11)(2b-, 4), højdosis ifosfamid (12), irinotecan + temozolamid (13, 14)(4, 2b) og gemcitabin + docetaxel (15, 16)(2b-, 4). Alle disse kombinationer indgår aktuelt i en pågående fase 3 undersøgelse i rEECur studiet (ISRCTN36453794). Desuden er der mulighed for at anvende carboplatin + etoposid (17)(4) og cabozantinib (18)(2b).

Ewings sarkom er strålefølsom og strålebehandling vil derfor gives som adjuverende behandling ved snævre margener eller som definitiv behandling i tilfælde hvor kirurgisk radikalitet ikke kan opnås. Kan også overvejes ved lav nekrosegrad (19).

Osteosarkom

4. **Systemisk behandling af patienter primært diagnosticeret med lokaliseret high-grade eller debuterende metastatisk OS bør omfatte:**
 - 6 serier cisplatin + doxorubicin + høj dosis mtx for patienter < 40 år, med vid resektion efter 2. serie (A)
 - 6 serier cisplatin + doxorubicin for patienter > 40 år, med vid resektion efter 2. serie (B)
 - lav nekrosegrad får ingen konsekvens for det postoperative kemoterapiregime, idet en ændring til et andet aktivt regime med tillæg af ifosfamid + etoposid ikke har vist en effekt (A)
 - Der bør vanligvis gives 2 serier kemoterapi inden operation, som dels kan have en symptomlindrende effekt og give vigtig prognostisk information vurderet ud fra nekrosegraden af resektatet (A)

5. **For patienter med recidiv både lokalt og ved metastatisk udbredning, hvor resektion ikke er muligt, har behandlingen et pallierende sigte og følgende regimer kan anvendes:**
 - Ifosfamid + etoposid (B)
 - Gemcitabin + docetaxel (B)
 - Regorafenib (A)
 - Pazopanib (C)
 - Cabozantinib (B)
 - Regorafenib (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Kurativt intenderet behandling af **lokaliseret high-grade osteosarkomer** består af kemoterapi før og efter operation. Perioperativ kemoterapi er blevet standardbehandling siden man påviste en markant øget 6 års overlevelse fra 11% med lokalbehandling alene til 61% ved tillæg af flerstof kemoterapi (20). Siden har kliniske studier fundet effekt af kombinationsbehandling indeholdende ifosfamid, højdosis methotrexat (mtx) , cisplatin og doxorubicin (21, 22). I Europa anvender man et behandlingsregime forkortet til 32 uger med 3 slags kemoterapeutika med uændret overlevelse sammenlignet med historiske data. Regimet er nu konsolideret som standardbehandling og består af cisplatin + doxorubicin + høj dosis mtx for patienter under 40 år; (23, 24)(1b). Trods en forbedret OS med tillæg af muramyl tripeptid (mifamurtid) til denne standardbehandling (24),

er tolkningen af data endnu uafklaret og idet der ikke er fremkommet yderligere data som støtter brugen af mifamurtid kan dette ikke anbefales. For ældre patienter ses en kurativ signifikant effekt af samme standardregime, hvor især højdosis mtz ikke tåles nær som godt som hos yngre patienter (12)(2b). Hos patienter med færre serier kemoterapi (ophør pga. toxicitet) observeredes en ringere overlevelse, hvorfor mtz som udgangspunkt ikke anbefales patienter over 40 år i Danmark. Tumorrespons målt som nekrosegrad på resektionspræparatet er prognostisk afgørende, hvor en nekrosegrad >90% anses som god (25) med en 5 års overlevelse op til 80%. Ved en lavere nekrosegrad forværres prognosen markant med en 5 års overlevelse ned til 45% (26). En lav nekrosegrad får ingen konsekvens for det postoperative kemoterapiregime, idet en ændring til et andet aktivt regime med tillæg af ifosfamid + etoposid ikke har vist en effekt (22)(1b).

Kemoterapi er ikke indiceret ved **low-grade periostale osteosarkomer**. Disse metastaserer sjældent og den primære behandling er kirurgi (27). Der savnes evidens for brug af kemoterapi.

Patienter som debuterer med **metastatisk sygdom** har en forringet prognose med en 10 års overlevelse ned til 24% trods intensiv behandling (28). Behandlingen er den samme som for patienter med lokalsygdom med perioperativ kemoterapi (i Danmark anbefales cisplatin + doxorubicin samt højdosis mtz for patienter < 40 år) og radikal resektion af tumor og kendte metastaser (2c). Patienter med lungemetastaser alene (få metastaser) er potentielt kurable (29)(4). Patienter med ikke-resektabel sygdom betragtes som ikke-kurable hvor behandling har et pallierende sigte.

Den terapeutiske strategi for **patienter med recidiv** afhænger af tiden fra primær behandling, lokalisation og tumorbyrde. Det primære sigte er kirurgi hvis muligt (30). Ved ikke-resektabel sygdom er behandlingen palliativ, hvor mulighederne er strålebehandling og kemoterapi.

Der foreligger ikke studier som har undersøgt en formaliseret sekventiel rækkefølge af kemoterapiregimer efter 1. linje. Med udgangspunkt i de fase II/III studier der findes er der fundet aktivitet med kombinationerne ifosfamid + etoposid (31)(2b), gemcitabin + docetaxel (32)(2c), samt enkeltstof behandling med regorafenib (33, 34)(1b-), pazopanib (35)(4) og cabozantinib (18)(1b-).

High-grade spindelcelle/pleomorf sarkom

6. Systemisk behandling af patienter med high-grade spindelcelle/pleomorf sarkom bør følge de for osteosarkom gældende behandlingsregimer (B)

Dette er en sjælden undertype som historisk har vist tegn på at være følsom for kemoterapi ud fra cases. I et prospektivt studie fandt man en god effekt af samme behandlingsregime som anvendes til osteosarkomer med perioperativ kemoterapi (6 serier cisplatin + doxorubicin) både med nekrosegrad som prognostika og en overlevelsesgevinst (36)(2b). Ved en opgørelse over 25 år fandt man også her en god effekt af samme behandlingsregime som understøtter øvrige historiske data, om end man observerede lidt bedre overlevelse i forhold til forventet hos patienter med osteosarkom (37)(4).

Kondrosarkom – systemisk behandling

7. Patienter med konventionelt kondrosarkom bør tilbydes

- Pazopanib (B)
- Regorafenib (B)
- henvisning til protokolleret behandling (D)

8. Patienter med mesenchymalt kondrosarkom bør behandles a.m. ewings sarkom (D)

9. Patienter med dedifferentieret kondrosarkom bør behandles a.m. osteosarkom (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Konventionelle kondrosarkomer er den hyppigst forekommende undertype og den primære behandling er kirurgi. For high-grade, ikke resektabel og metastatisk udbredning findes ingen standardbehandling og kemoterapi er ikke anbefalet, idet denne type anses som værende kemoresistent. I nyere fase 2 undersøgelser er der fundet tegn på effekt af enkeltstof behandling med pazopanib (38)(2b) og regorafenib (39)(2b). Derimod synes både mesenchymale og dedifferentierede kondrosarkomer at være følsomme for kemoterapi (18).

For patienter med **mesenchymalt kondrosarkome** er der observeret en forbedret overlevelse ved anvendelse af perioperativ kemoterapi med et doxorubicin indeholdende regime (40, 41)(4). Der findes ingen data fra prospektive studier som har undersøgt den optimale kombinationsbehandling, men der synes at være vedtaget konsensus om at behandle efter samme principper som ved ewings sarkom (5).

For patienter med **dedifferentieret kondrosarkomer** er der ligeledes i små retrospektive opgørelser fundet aktivitet med doxorubicin, cisplatin og ifosfamid (18, 42)(4). Idet der ikke findes prospektive undersøgelser som kan fastlægge det optimale kemoregime, er der konsensus om at behandle efter principperne gældende for osteosarkom (5).

Kordomer

10. Systemisk behandling til patienter med kordom bør omfatte:

- Imatinib (B)
- Sorafenib (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Kordomer er fortrinsvist lokaliseret axielt, fremtræder sædvanligvis med langsom vækst og er derfor ofte af betydelig størrelse på diagnosetidspunktet. Den primære behandling er kirurgi og/eller stråler. Kordomer er

kemoresistente hvorfor denne modalitet ikke har en plads hos denne patientgruppe. Derimod synes der at være observeret klinisk effekt af både imatinib (43) og sorafenib (44) i to fase 2 undersøgelser (2b). Effekten af imatinib blev bekræftet i en nylig fase 2 undersøgelse, hvor man dog ikke fandt en gavnlig effekt ved tillæg af everolimus (45).

Immunterapi

11. Kan ikke anbefales som standardbehandling (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Resultaterne fra de få tilgængelige studier med immunterapi som primært undersøger effekten af anti PD-1 baserede immunchekpoint hæmmere har ikke kunne vise en effekt hos patienter med knoglesarkomer (46-49)(2b). Yderligere studier med kombinationsbehandling er pågående.

4. Referencer

1. Balamuth NJ, Womer RB. Ewing's sarcoma. *The Lancet Oncology*. 2010;11(2):184-92.
2. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, Jurgens HF, Voute PA, Gadner H, et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(17):3108-14.
3. Scurr M, Judson I. How to treat the Ewing's family of sarcomas in adult patients. *The oncologist*. 2006;11(1):65-72.
4. Le Deley MC, Paulussen M, Lewis I, Brennan B, Ranft A, Whelan J, et al. Cyclophosphamide compared with ifosfamide in consolidation treatment of standard-risk Ewing sarcoma: results of the randomized noninferiority Euro-EWING99-R1 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(23):2440-8.
5. Strauss SJ, McTiernan A, Driver D, Hall-Craggs M, Sandison A, Cassoni AM, et al. Single center experience of a new intensive induction therapy for ewing's family of tumors: feasibility, toxicity, and stem cell mobilization properties. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(15):2974-81.
6. Womer RB, West DC, Krailo MD, Dickman PS, Pawel BR, Grier HE, et al. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(33):4148-54.
7. Brennan B, Kirton L, Marec-Berard P, Martin -Broto J, Gelderblom H, Gaspar N, et al. Comparison of two chemotherapy regimens in Ewing sarcoma (ES): Overall and subgroup results of the Euro Ewing 2012 randomized trial (EE2012). *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15_suppl):11500-.
8. Whelan J, Le Deley MC, Dirksen U, Le Teuff G, Brennan B, Gaspar N, et al. High-Dose Chemotherapy and Blood Autologous Stem-Cell Rescue Compared With Standard Chemotherapy in Localized High-Risk Ewing Sarcoma: Results of Euro-E.W.I.N.G.99 and Ewing-2008. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;JCO2018782516.
9. Haeusler J, Ranft A, Boelling T, Gosheger G, Braun-Munzinger G, Vieth V, et al. The value of local treatment in patients with primary, disseminated, multifocal Ewing sarcoma (PDMES). *Cancer*. 2010;116(2):443-50.
10. Bernstein ML, Devidas M, Lafreniere D, Souid AK, Meyers PA, Gebhardt M, et al. Intensive therapy with growth factor support for patients with Ewing tumor metastatic at diagnosis: Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Phase II Study 9457--a report from the Children's Oncology Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(1):152-9.
11. Hunold A, Weddeling N, Paulussen M, Ranft A, Liebscher C, Jurgens H. Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatric blood & cancer*. 2006;47(6):795-800.

12. Ferrari S, Bielack SS, Smeland S, Longhi A, Egerer G, Sundby Hall K, et al. EURO-B.O.S.S.: A European study on chemotherapy in bone-sarcoma patients aged over 40: Outcome in primary high-grade osteosarcoma. *Tumori*. 2018;104(1):30-6.
13. Casey DA, Wexler LH, Merchant MS, Chou AJ, Merola PR, Price AP, et al. Irinotecan and temozolomide for Ewing sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Pediatric blood & cancer*. 2009;53(6):1029-34.
14. Raciborska A, Bilka K, Drabko K, Chaber R, Pogorzala M, Wyrobek E, et al. Vincristine, irinotecan, and temozolomide in patients with relapsed and refractory Ewing sarcoma. *Pediatric blood & cancer*. 2013;60(10):1621-5.
15. Fox E, Patel S, Wathen JK, Schuetze S, Chawla S, Harmon D, et al. Phase II study of sequential gemcitabine followed by docetaxel for recurrent Ewing sarcoma, osteosarcoma, or unresectable or locally recurrent chondrosarcoma: results of Sarcoma Alliance for Research Through Collaboration Study 003. *The oncologist*. 2012;17(3):321-0265. Epub 2012 Feb 23.
16. Mora J, Cruz CO, Parareda A, de Torres C. Treatment of relapsed/refractory pediatric sarcomas with gemcitabine and docetaxel. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2009;31(10):723-9.
17. van Maldegem AM, Benson C, Rutkowski P, Blay JY, van den Berg H, Placzke J, et al. Etoposide and carbo-or cisplatin combination therapy in refractory or relapsed Ewing sarcoma: a large retrospective study. *Pediatric blood & cancer*. 2015;62(1):40-4.
18. Italiano A, Mir O, Cioffi A, Palmerini E, Piperno-Neumann S, Perrin C, et al. Advanced chondrosarcomas: role of chemotherapy and survival. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013;24(11):2916-22.
19. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, Kühlen M, Konemann S, Rube C, et al. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2003;55(1):168-77.
20. Link MP, Goorin AM, Miser AW, Green AA, Pratt CB, Belasco JB, et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *The New England journal of medicine*. 1986;314(25):1600-6.
21. Ferrari S, Smeland S, Mercuri M, Bertoni F, Longhi A, Ruggieri P, et al. Neoadjuvant chemotherapy with high-dose Ifosfamide, high-dose methotrexate, cisplatin, and doxorubicin for patients with localized osteosarcoma of the extremity: a joint study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(34):8845-52.
22. Marina NM, Smeland S, Bielack SS, Bernstein M, Jovic G, Krailo MD, et al. Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(10):1396-408.
23. Bielack SS, Smeland S, Whelan JS, Marina N, Jovic G, Hook JM, et al. Methotrexate, Doxorubicin, and Cisplatin (MAP) Plus Maintenance Pegylated Interferon Alfa-2b Versus MAP Alone in Patients With Resectable High-Grade Osteosarcoma and Good Histologic Response to Preoperative MAP: First Results of the EURAMOS-1 Good Response Randomized Controlled Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(20):2279-87.

24. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, Healey JH, Bernstein ML, Betcher D, et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival--a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(4):633-8.
25. Bacci G, Bertoni F, Longhi A, Ferrari S, Forni C, Biagini R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for high-grade central osteosarcoma of the extremity. Histologic response to preoperative chemotherapy correlates with histologic subtype of the tumor. *Cancer*. 2003;97(12):3068-75.
26. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, Exner GU, Flege S, Helmke K, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(3):776-90.
27. Laitinen M, Parry M, Albergo JI, Jeys L, Abudu A, Carter S, et al. The prognostic and therapeutic factors which influence the oncological outcome of parosteal osteosarcoma. *The bone & joint journal*. 2015;97-B(12):1698-703.
28. Kager L, Zoubek A, Potechner U, Kastner U, Flege S, Kempf-Bielack B, et al. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(10):2011-8.
29. Harris MB, Gieser P, Goorin AM, Ayala A, Shochat SJ, Ferguson WS, et al. Treatment of metastatic osteosarcoma at diagnosis: a Pediatric Oncology Group Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(11):3641-8.
30. Kempf-Bielack B, Bielack SS, Jurgens H, Branscheid D, Berdel WE, Exner GU, et al. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(3):559-68.
31. Goorin AM, Harris MB, Bernstein M, Ferguson W, Devidas M, Siegal GP, et al. Phase II/III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a pediatric oncology group trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(2):426-33.
32. Palmerini E, Jones RL, Marchesi E, Paioli A, Cesari M, Longhi A, et al. Gemcitabine and docetaxel in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma and spindle cell sarcoma of bone. *BMC cancer*. 2016;16:280-016-2312-3.
33. Davis LE, Bolejack V, Ryan CW, Ganjoo KN, Loggers ET, Chawla S, et al. Randomized Double-Blind Phase II Study of Regorafenib in Patients With Metastatic Osteosarcoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(16):1424-31.
34. Duffaud F, Mir O, Boudou-Rouquette P, Piperno-Neumann S, Penel N, Bompas E, et al. Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2019;20(1):120-33.
35. Longhi A, Paioli A, Palmerini E, Cesari M, Abate ME, Setola E, et al. Pazopanib in relapsed osteosarcoma patients: report on 15 cases. *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2019;58(1):124-8.
36. Bramwell VH, Steward WP, Nooij M, Whelan J, Craft AW, Grimer RJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin and cisplatin in malignant fibrous histiocytoma of bone: A European Osteosarcoma

- Intergroup study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(10):3260-9.
37. Pakos EE, Grimer RJ, Peake D, Spooner D, Carter SR, Tillman RM, et al. The 'other' bone sarcomas: prognostic factors and outcomes of spindle cell sarcomas of bone. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 2011;93(9):1271-8.
 38. Chow W, Frankel P, Ruel C, Araujo DM, Milhem M, Okuno S, et al. Results of a prospective phase 2 study of pazopanib in patients with surgically unresectable or metastatic chondrosarcoma. *Cancer*. 2020;126(1):105-11.
 39. Duffaud F, Italiano A, Bompas E, Rios M, Penel N, Mir O, et al. Efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic or locally advanced chondrosarcoma: Results of a non-comparative, randomised, double-blind, placebo controlled, multicentre phase II study. *Eur J Cancer*. 2021;150:108-18.
 40. Cesari M, Bertoni F, Bacchini P, Mercuri M, Palmerini E, Ferrari S. Mesenchymal chondrosarcoma. An analysis of patients treated at a single institution. *Tumori*. 2007;93(5):423-7.
 41. Frezza AM, Cesari M, Baumhoer D, Biau D, Bielack S, Campanacci DA, et al. Mesenchymal chondrosarcoma: prognostic factors and outcome in 113 patients. A European Musculoskeletal Oncology Society study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2015;51(3):374-81.
 42. Staals EL, Bacchini P, Mercuri M, Bertoni F. Dedifferentiated chondrosarcomas arising in preexisting osteochondromas. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2007;89(5):987-93.
 43. Stacchiotti S, Longhi A, Ferraresi V, Grignani G, Comandone A, Stupp R, et al. Phase II study of imatinib in advanced chordoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(9):914-20.
 44. Bompas E, Le Cesne A, Tresch-Bruneel E, Lebellec L, Laurence V, Collard O, et al. Sorafenib in patients with locally advanced and metastatic chordomas: a phase II trial of the French Sarcoma Group (GSF/GETO). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2015;26(10):2168-73.
 45. Stacchiotti S, Morosi C, Lo Vullo S, Casale A, Palassini E, Frezza AM, et al. Imatinib and everolimus in patients with progressing advanced chordoma: A phase 2 clinical study. *Cancer*. 2018;124(20):4056-63.
 46. Boye K, Longhi A, Guren T, Lorenz S, Naess S, Pierini M, et al. Pembrolizumab in advanced osteosarcoma: results of a single-arm, open-label, phase 2 trial. *Cancer Immunol Immunother*. 2021;70(9):2617-24.
 47. D'Angelo SP, Mahoney MR, Van Tine BA, Atkins J, Milhem MM, Jahagirdar BN, et al. Nivolumab with or without ipilimumab treatment for metastatic sarcoma (Alliance A091401): two open-label, non-comparative, randomised, phase 2 trials. *The Lancet Oncology*. 2018;19(3):416-26.
 48. Le Cesne A, Marec-Berard P, Blay JY, Gaspar N, Bertucci F, Penel N, et al. Programmed cell death 1 (PD-1) targeting in patients with advanced osteosarcomas: results from the PEMBROSARC study. *Eur J Cancer*. 2019;119:151-7.
 49. Tawbi HA, Burgess M, Bolejack V, Van Tine BA, Schuetze SM, Hu J, et al. Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone sarcoma (SARC028): a multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(11):1493-501.

5. Metode

Patientværdier og – præferencer

Der foreligger ikke i litteraturen en afdækning patient præferencer, men behandlinger vil altid indebære patientinddragelse med beskrivelse af foreliggende data.

Rationale

For de særligt kemofølsomme knoglesarkomer har kemoterapi en afgørende rolle for overlevelse og mulighed for kurabilitet, hvorfor dette anbefales som standardbehandling [evidens A]. Valg af kemoterapi vil være flerstofs kombinationer som anført under de specifikke sarkomundertyper [evidens A], som er sammensat af de mest aktive stoffer. Ved at give denne mest potente behandling up-front er hypotesen at der opnås kontrol af en ellers mikrometastisk sygdom på diagnosetidspunktet. Idet der netop foreligger klar evidens for en forbedret overlevelse (overall survival, OS) opvejes morbiditetsrisikoen ofte ved en bivirkningstung behandling. Ved behandlingsrefraktær sygdom eller recidiv er der flere aktive kemoterapiregimer som aktuelt er ved at blive undersøgt i pågående studier. Resultater herfra afventes.

For patienter med knoglesarkomer med lav evidens for effekt af systemisk behandling og/eller manglende kemofølsomhed, er der særlig fokus på livskvalitet og opnåelse lindrende effekt af de tilgængelige kemoterapeutika. Således vil den kliniske effekt blive vurderet hos den enkelte patient, som en vigtig parameter for om en behandling har et positivt outcome og er meningsfuld.

Bemærkninger og overvejelser

Givet den sjældne forekomst af knoglesarkomer hos voksenonkologiske patienter, er det fleste regimer og standarder adapterede af de i børneonkologien definerede standarder. Desuden kræver gennemførelsen af studier inklusion fra mange lande og tager flere år, hvorfor frekvensen af større fase 3 studier er begrænsede, imidlertid er der studier på vej med bla. OS og ES som vil kunne bidrage med værdifuld viden. I andre mere sjældne undertyper er det ikke realistisk at gennemføre større studier, hvorfor evidensniveauet forbliver begrænset og disse undertyper må betragtes som orphan diseases.

Litteratursøgning

Ud fra de i søgeprotokollen anvendte kriterier er der taget udgangspunkt i original litteratur, med eksklusion af ikke relevant litteratur initielt ved grov selektion, og dernæst sikre inklusion af relevante publikationer ved finlæsning samt kontrollere krydsreferencer med eksisterende opdaterede reviews og guidelines (se bilag 1 – søgestrategi).

Litteraturgennemgang

Der er ved gennemgang af litteraturen lagt vægt på hierarkisk at inkludere studier med højest kvalitet, med en prioriteret inklusion af metaanalyser, randomiserede studier, kohortestudier og opgørelser hvor populationerne

er søgt så homogene som muligt, med klart definerede kriterier og outcomes (se bilag 2 – flow charts, samt bilag 3-5 – evidensstabeller). Evidensniveauer og gradering af anbefalingens styrke er baseret på skema iht. Oxford 2009.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er udformet og formuleret af Niels Junker og Anders Krarup-Hansen, og vil blive forelagt øvrige medlemmer af dansk sarkom gruppe (DSG) i januar til endelig godkendelse. Der er lagt vægt på at outcomes skal være gavnlige for patienterne med primært en overlevelsesgevinst og minimere morbiditet. Der er ingen økonomiske betragtninger som ligger til grund for anbefalingerne.

Interessentinvolvering

Hverken patienter og/eller andre ikke-DMCG'ere har været involveret i udarbejdelsen.

Høring og godkendelse

Retningslinjerne er blevet rundsendt til øvrige medlemmer ad DSG til gennemlæsning inden fremlæggelse og for at sikre et sufficent grundlag til godkendelsesprocessen ved DSGs årsmøde i januar 2019.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen af anbefalingerne i disse retningslinjer vurderes at udløse betydelig merudgift.

Behov for yderligere forskning

Sarkomer er både en meget heterogen sammensat gruppe og med begrænset forekomst. Dette vanskeliggør en dyberegående karakterisering af optimale kemoterapi regimer og forløb. Dette afspejles også i litteraturen. Der er brug for stadig nye studier som undersøger mere homogene patientpopulationer med særlige risiko stratificering, en stringent intervention (den optimale sammensætning og sekvens af kemoterapi, immunterapi og kombination af flere modaliteter) og en god kontrolarm. Deltagelse i internationale samarbejder og kliniske studier er påkrævet for at styrke evidensen af behandlingsvalg, og optimere livskvalitet og overlevelse for sarkompatienter fremover.

Forfattere

- Niels Junker, onkolog, overlæge, Herlev Gentofte Hospital
Ingen interessekonflikter
- Anders Krarup-Hansen, onkolog, overlæge, Herlev Gentofte Hospital
Ingen interessekonflikter

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.2.1 af skabelonen.

6. Monitorering

Standarder og indikatorer

Ud fra registrerede data i den kliniske DSG database vil man kunne monitorere om guidelines bliver fulgt ud fra registrerede behandlingsparametre og overlevelse over tid. Denne information vil kunne tilgås via den årlige rapport.

Plan for audit og feedback

Retningslinjerne vil blive opdateret hvert 2.-3. år i takt med nye publicerede peer reviewede data udkommer.

7. Bilag

Bilag 1a – Søgestrategi

| | |
|-------------------------------------|---|
| Titel (på retningslinje) | <i>Perioperativ og pallierende kemoterapi til patienter med knoglederiverede sarkomer</i> |
| DMCG | DSG |
| Kontakt med metodespecialist | Ja |
| Senest udfyldt | 05/01/2018 |

| Afgrænsning af emne | |
|--|---|
| Baggrund | <i>Kemoterapi til patienter med knoglesarkom</i> |
| Inklusions- og eksklusionskriterier | <i>Publikationsdato (periode): – 2018 Sprog: Engelsk Publikationstyper: Guidelines, reviews, originale artikler</i> |

| Emneord | Populationen ¹ | Intervention ¹ | Sammenligningsintervention ¹ | Outcomes ¹ |
|---|--|---|--|--|
| Engelsk <i>Alle tænkelige søgeord bør indsættes.</i> | bone sarcoma; ewing sarcoma; osteosarcoma; chondrosarcoma; chordoma; Giant cell tumor. | <i>Chemotherapy</i> <i>*drug</i> | <i>Clinical trials, phase I, II or III studies</i> | <i>Effect, overall survival, event free survival</i> |

Søgning efter guidelines

| Databaser (Guidelines) | Dato for søgning | Ansvarlig for søgningen |
|---------------------------------------|---------------------|-------------------------|
| European Society for Medical Oncology | (19/11/2018) | NJ (1 guideline) |

¹ Se vejledning for Valg af tema for yderligere eksempler og beskrivelse af 'Population', 'Intervention', 'Sammenligningsintervention' og 'Outcome'. Der er ikke søgt på outcome.

| | | |
|--|--------------|------------------|
| http://www.esmo.org/Guidelines | | |
| National Comprehensive Cancer Network https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx | (19/11/2018) | NJ (1 guideline) |
| EURO-EWING99 http://www.euroewing.eu/ | (03/12/2018) | NJ (1 guideline) |
| EURAMOS-1 http://www.euramos.org/euramos-1/ | (03/12/2018) | NJ (1 guideline) |

Søgning efter systematiske reviews

| Databaser (systematiske reviews) | Dato for søgning | Ansvarlig for søgningen |
|----------------------------------|------------------|-------------------------|
| Pubmed | (03/12/2018) | NJ |

Søgning efter primærlitteratur (fx randomiserede kontrollerede forsøg)

| Databaser (primær litteratur) | Dato for søgning (dd/mm/åååå) | Ansvarlig for søgningen (navn(e)) |
|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Pubmed | (03/12/2018) | NJ |

Søgestrategier

Guidelines søgning. Søgningen på de forskellige guidelines blev foretaget den 19.11.2018 og 03.12.2018. Følgende søgeord anvendt: bone sarcoma; ewing sarcoma; osteosarcoma; chondrosarcoma; chordoma; Giant cell tumor; chemotherapy.

PubMed: søgestreng anvendt til at finde review og original artikler. Søgning foretaget 03.12.2018.

Ewing sarkomer:

("sarcoma, ewing"[MeSH Terms] OR ("sarcoma"[All Fields] AND "ewing"[All Fields]) OR "ewing sarcoma"[All Fields] OR ("ewing"[All Fields] AND "sarcoma"[All Fields])) AND ("drug therapy"[Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "chemotherapy"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "chemotherapy"[All Fields]) AND (Clinical Trial[ptyp] OR Review[ptyp])

Osteosarkomer:

("osteosarcoma"[MeSH Terms] OR "osteosarcoma"[All Fields]) AND ("drug therapy"[Subheading] OR "drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "chemotherapy"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "chemotherapy"[All Fields] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Review[ptyp])

Kondrosarkomer:

("chondrosarcoma"[MeSH Terms] OR "chondrosarcoma"[All Fields]) AND ("drug therapy"[Subheading] OR "drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "chemotherapy"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "chemotherapy"[All Fields] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Review[ptyp])

Kordomer:

("chordoma"[MeSH Terms] OR "chordoma"[All Fields]) AND ("drug therapy"[Subheading] OR "drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "chemotherapy"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "chemotherapy"[All Fields] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Review[ptyp])

Kæmpecelletumor i knogle:

Giant cell tumor[All Fields] AND *drug[All Fields] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Review[ptyp])

Bilag 1b – Arbejdsdokument – Søgeprotokol

Dette arbejdsdokument kan anvendes i forbindelse med litteratursøgningerne på de emner, der indgår i retningslinjen.

Se evt. eksempel på udfyldt skema eller kontakt Retningslinjesekretariatet for bistand til udfyldelsen

Emne

Udfyld ét arbejdsdokument for hvert emne.

| | |
|-------------------------------------|--|
| Titel (på retningslinje) | Perioperativ og pallierende kemoterapi til patienter med knoglederiverede sarkomer |
| DMCG | DSG |
| Kontakt med metodespecialist | Nej |
| Senest udfyldt | 14/12/2021 |

| | |
|----------------------------|--|
| Afgrænsning af emne | |
| Baggrund | Hensigten med denne reviderede retningslinje er at sikre opdateret viden fra de nyeste studier for at sikre bedst mulige |

| | |
|--|--|
| | beslutningsgrundlag for systemisk onkologisk behandling af patienter med knoglesarkomer i Danmark. |
| Inklusions- og eksklusionskriterier | Publikationsdato (periode): januar 2019 – november 2021 Sprog og art: <i>Engelsk, human</i> Publikationstype(-r): <i>Guidelines, metaanalyser, systematiske reviews, database studier, fase 2 og 3 studier</i> |

| Emneord | Populationen ² | Intervention ¹ | Sammenligningsintervention ¹ | Outcomes ¹ |
|---|---|---------------------------|---|---------------------------|
| Engelsk <i>Alle tænkelige søgeord bør indsættes.</i> | <i>Bone Sarcoma, ewing sarcoma; osteosarcoma; chondrosarcoma; chordoma;</i> | <i>Chemotherapy</i> | <i>Chemotherapy; no treatment</i> | <i>Response, survival</i> |
| | | | | |

Inspiration til søgeord kan findes i andre studier på samme område som man har kendskab til. Man søger *ikke* efter outcomes.

Søgning efter guidelines

| Databaser (Guidelines) | Dato for søgning | Ansvarlig for søgningen |
|--|-------------------|-------------------------|
| NCCN https://www.nccn.org/guidelines/ca_tegory_1 | 20/11/2021 | Niels Junker |
| ESMO https://www.esmo.org/guidelines | 20/11/2021 | Niels Junker |
| Euro Ewing 2012 https://www.ucl.ac.uk/cancer/research/centres-and-networks/euro-ewing-consortium/clinical-trials/euro-ewing-2012 | 20/11/2021 | Niels Junker |

² Se vejledning for Valg af tema for yderligere eksempler og beskrivelse af 'Population', 'Intervention', 'Sammenligningsintervention' og 'Outcome'.

Søgning efter systematiske reviews

| Databaser (systematiske reviews) | Dato for søgning | Ansvarlig for søgningen |
|----------------------------------|------------------|-------------------------|
| PubMed | 20/11/2021 | Niels Junker |

Søgning efter primærlitteratur (fx randomiserede kontrollerede forsøg)

| Databaser (primær litteratur) | Dato for søgning | Ansvarlig for søgningen |
|-------------------------------|------------------|-------------------------|
| PubMed | 20/11/2021 | Niels Junker |

Søgestrategier (kopieret ind)

For hver database der søges i, kopieres selve søgningen ind herunder.

PubMed Ewing sarcoma (antal hits=35)

PubMed Osteosarcoma (antal hits=87)

PubMed Chondrosarcoma (antal hits=9)

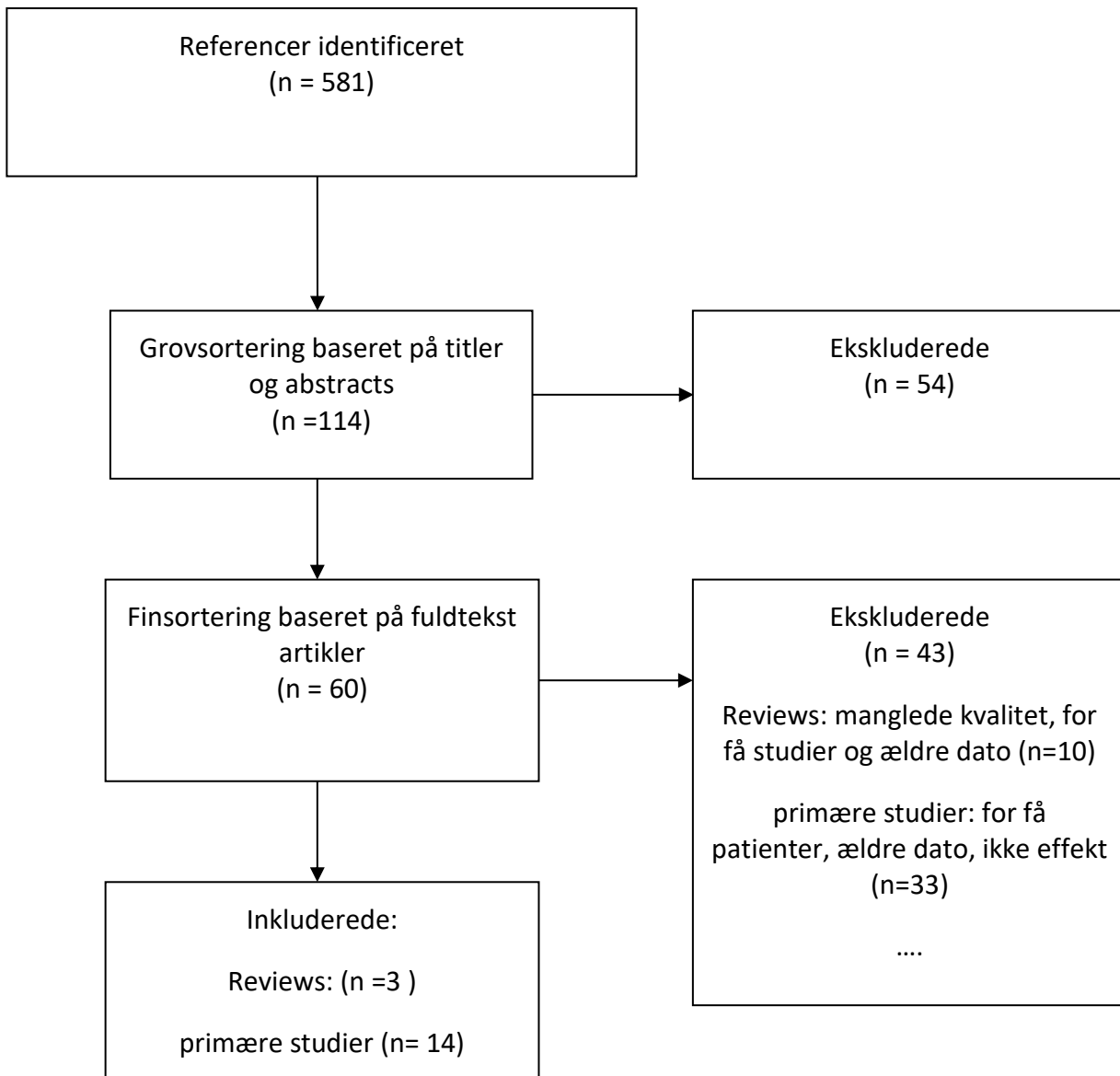
PubMed Chordoma (antal hits=6)

((("sarcoma"[MeSH Terms] OR "sarcoma"[All Fields] OR "sarcomas"[All Fields] OR "sarcoma s"[All Fields]) AND (("neoadjuvancy"[All Fields] OR "neoadjuvant therapy"[MeSH Terms] OR ("neoadjuvant"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "neoadjuvant therapy"[All Fields] OR "neoadjuvant"[All Fields] OR "neoadjuvants"[All Fields] OR "neoadjuvent"[All Fields]) AND ("adjuvancy"[All Fields] OR "adjuvanted"[All Fields] OR "adjuvanting"[All Fields] OR "adjuvants"[All Fields] OR "adjuvants pharmaceutical"[Pharmacological Action] OR "adjuvants immunologic"[Pharmacological Action] OR "adjuvants, pharmaceutical"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "pharmaceutical"[All Fields]) OR "pharmaceutical adjuvants"[All Fields] OR "adjuvant"[All Fields] OR "adjuvants, immunologic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "immunologic"[All Fields]) OR "immunologic adjuvants"[All Fields] OR "adjuvated"[All Fields] OR "adjuvation"[All Fields] OR "adjuvent"[All Fields])) AND ("chemotherapy s"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "chemotherapies"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Subheading] OR "chemotherapy"[All Fields])) AND ((clinicaltrial[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (2019/1/1:2021/11/27[pdat]))

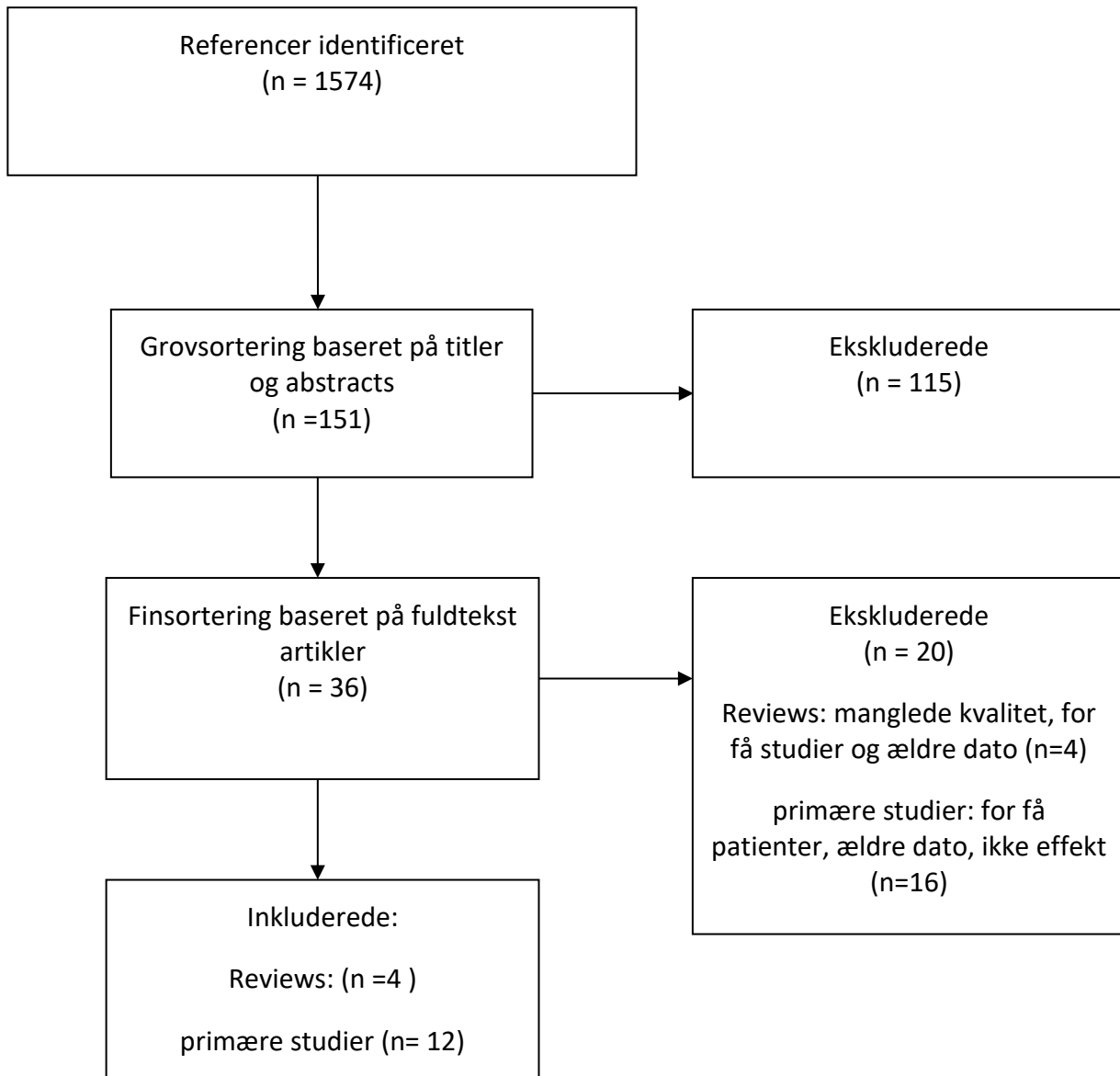
HUSK! Søgestrategien kan med fordel vedlægges som bilag til retningslinjen, da den kan genbruges ved opdatering med ændring af tidsperioden (dato for denne søgning – dato for ny søgning).

Bilag 2a – Flowchart
Flowchart – Guidelines

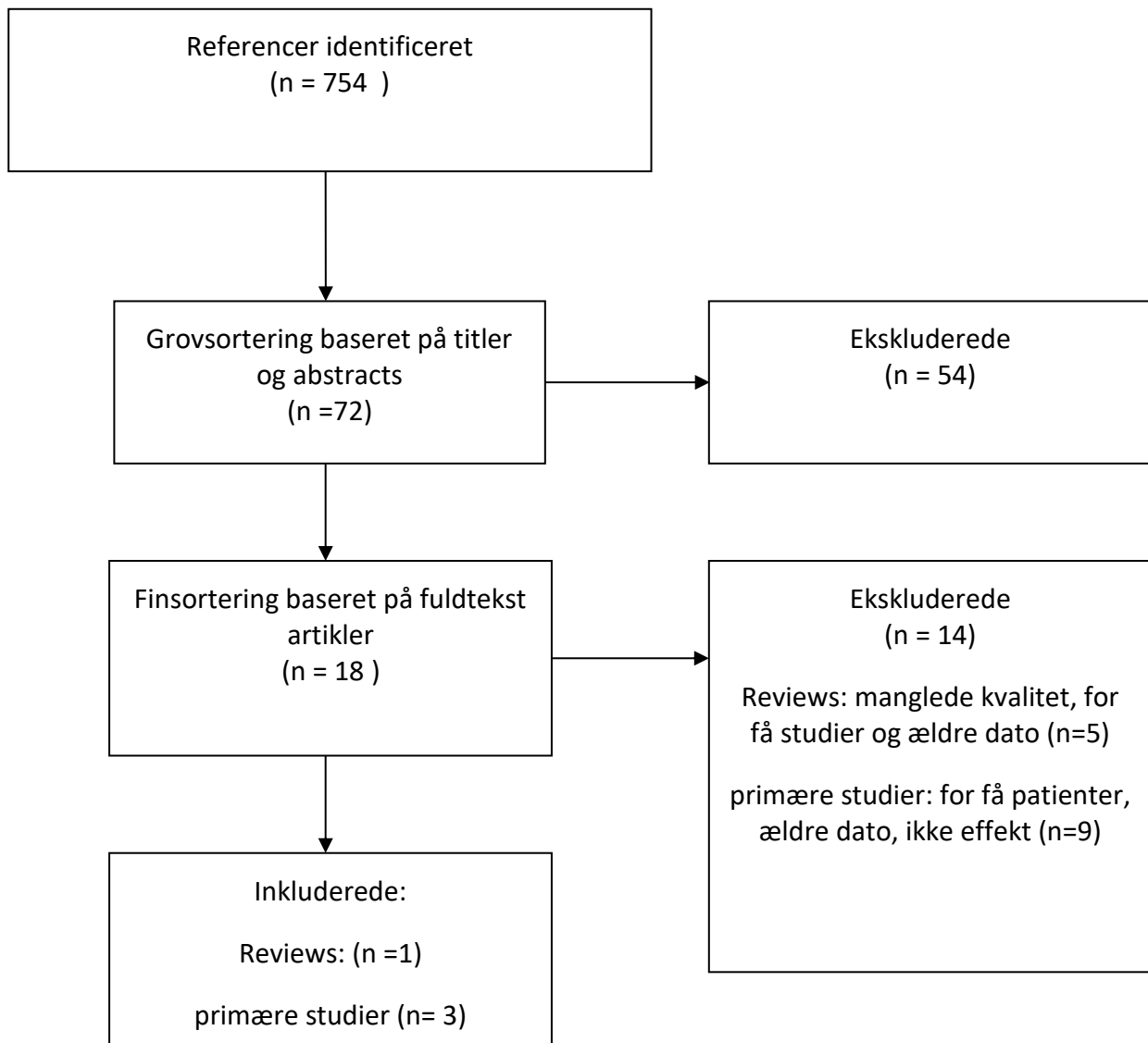
Flowchart – Ewing sarkom



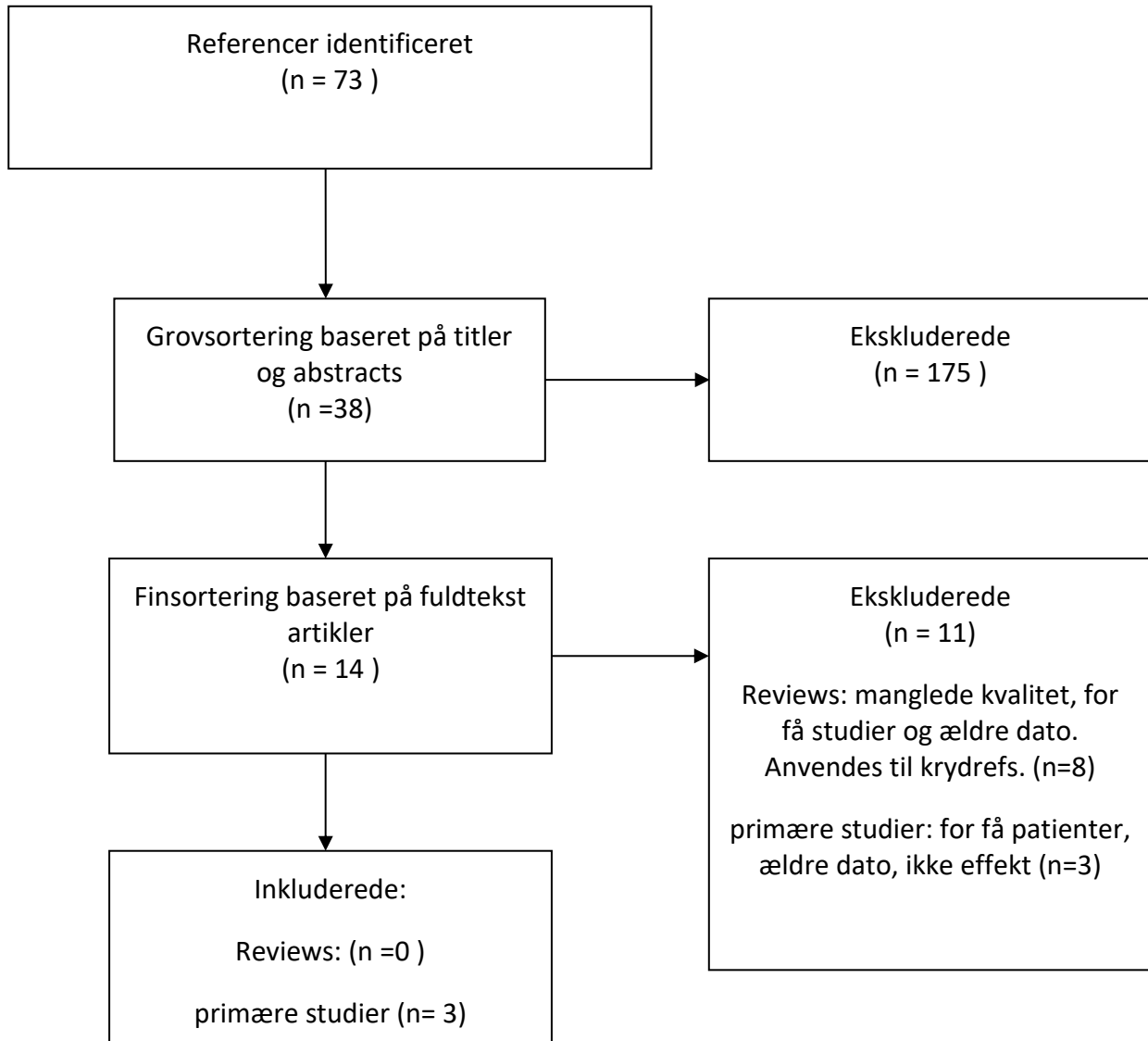
Flowchart – Osteosarkom



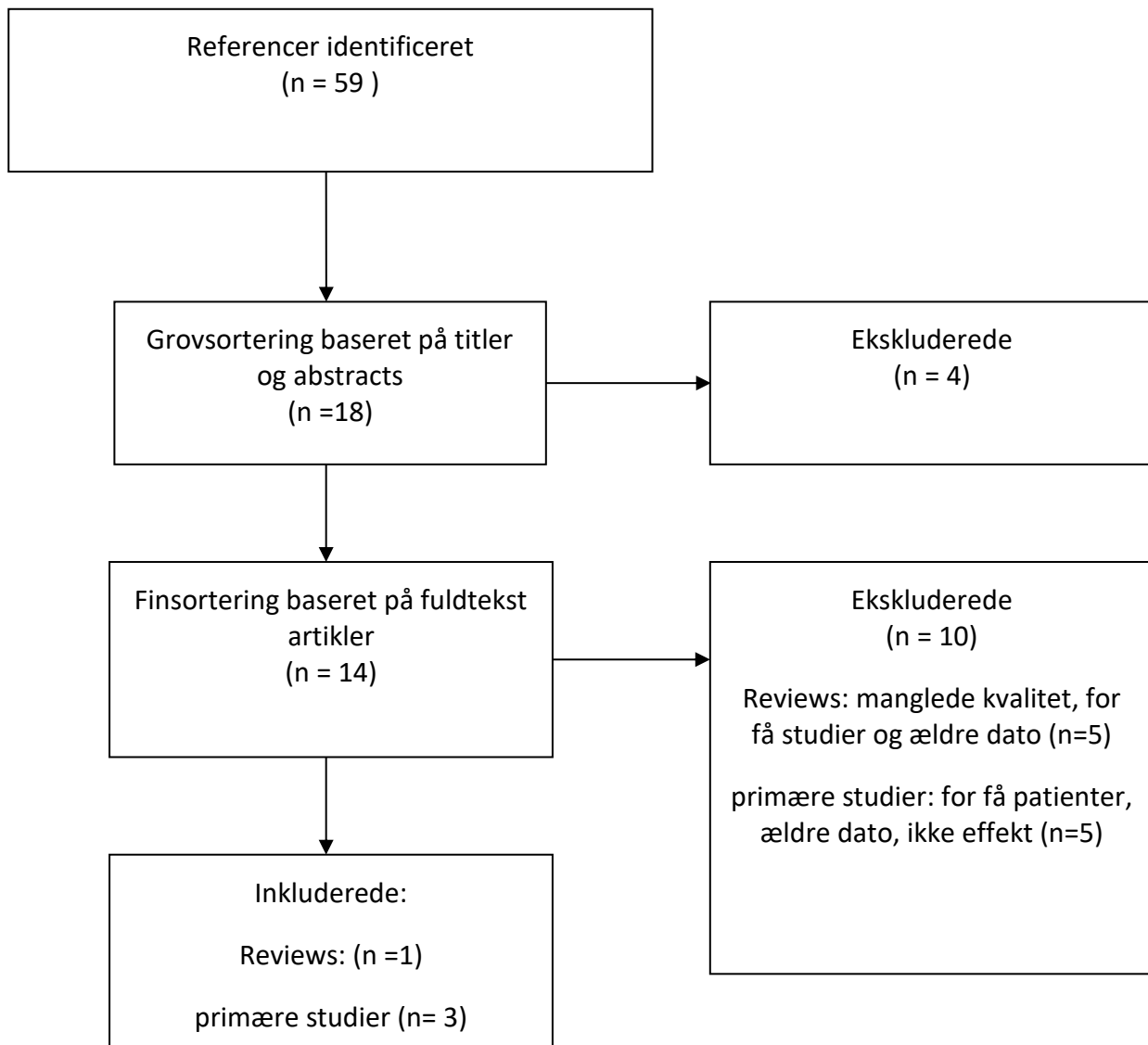
Flowchart – Kondrosarkom



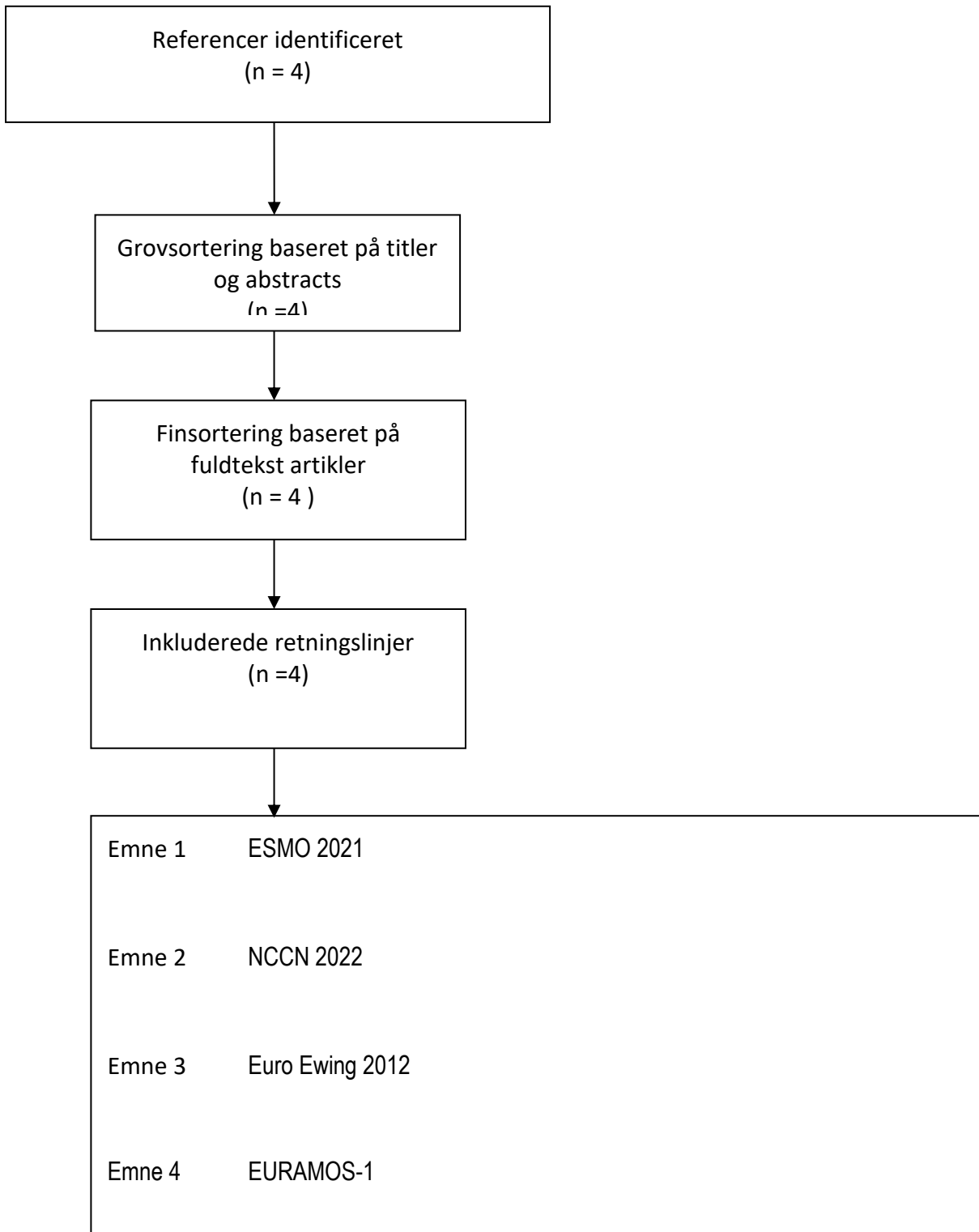
Flowchart – Kordom



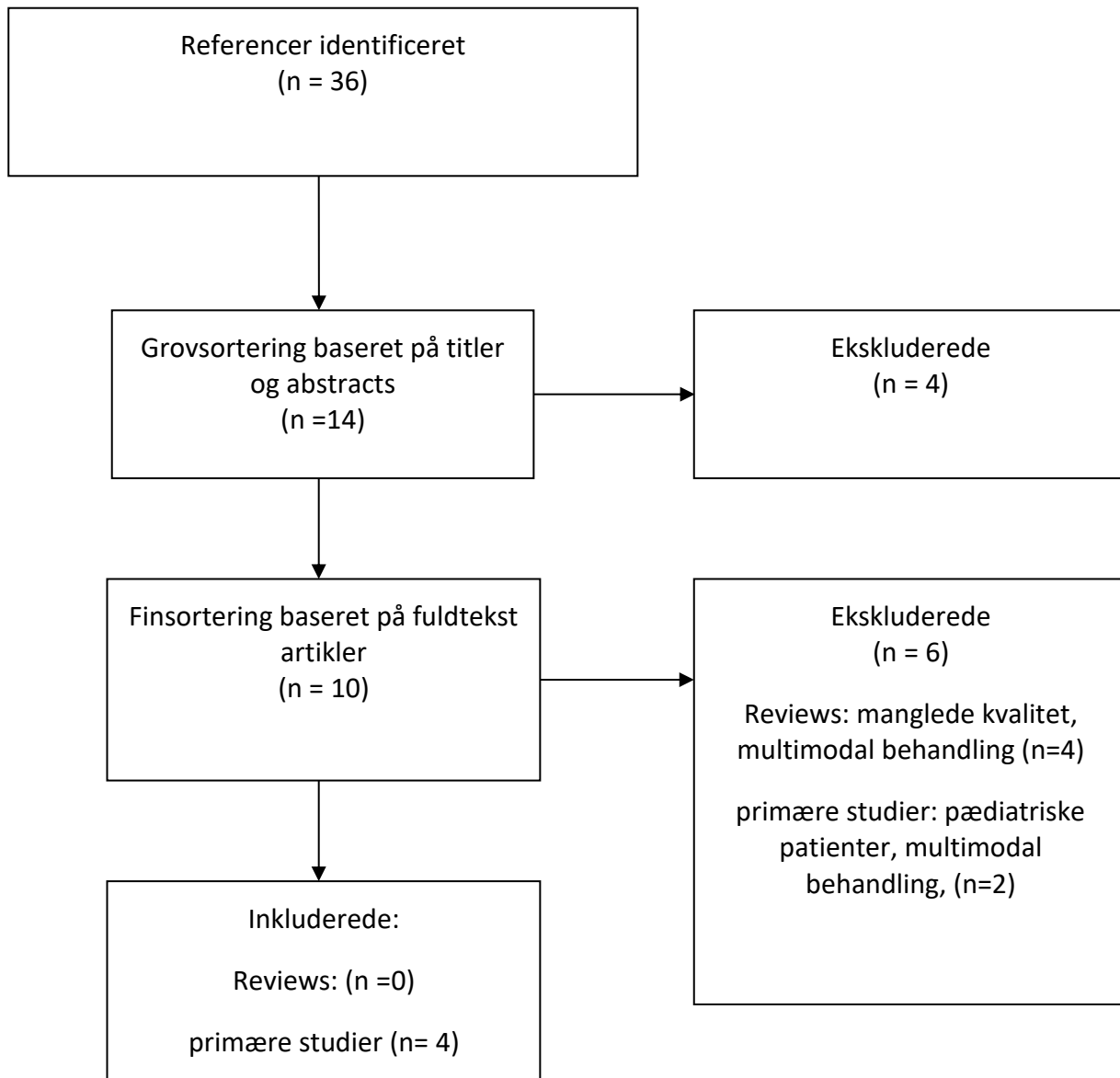
Flowchart – Kæmpecelle tumor i knogle



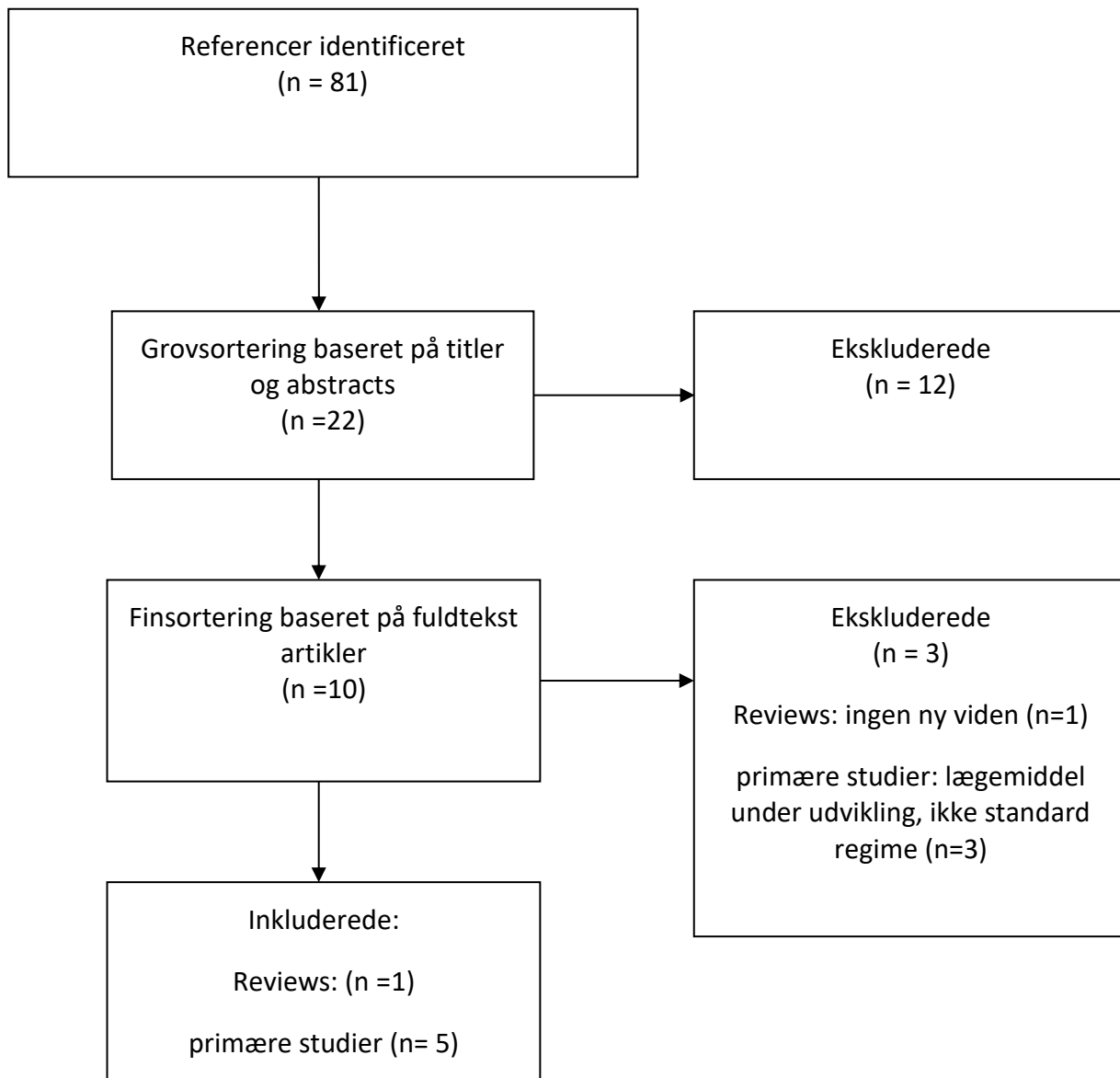
Bilag 2b – Flowchart – Guidelines



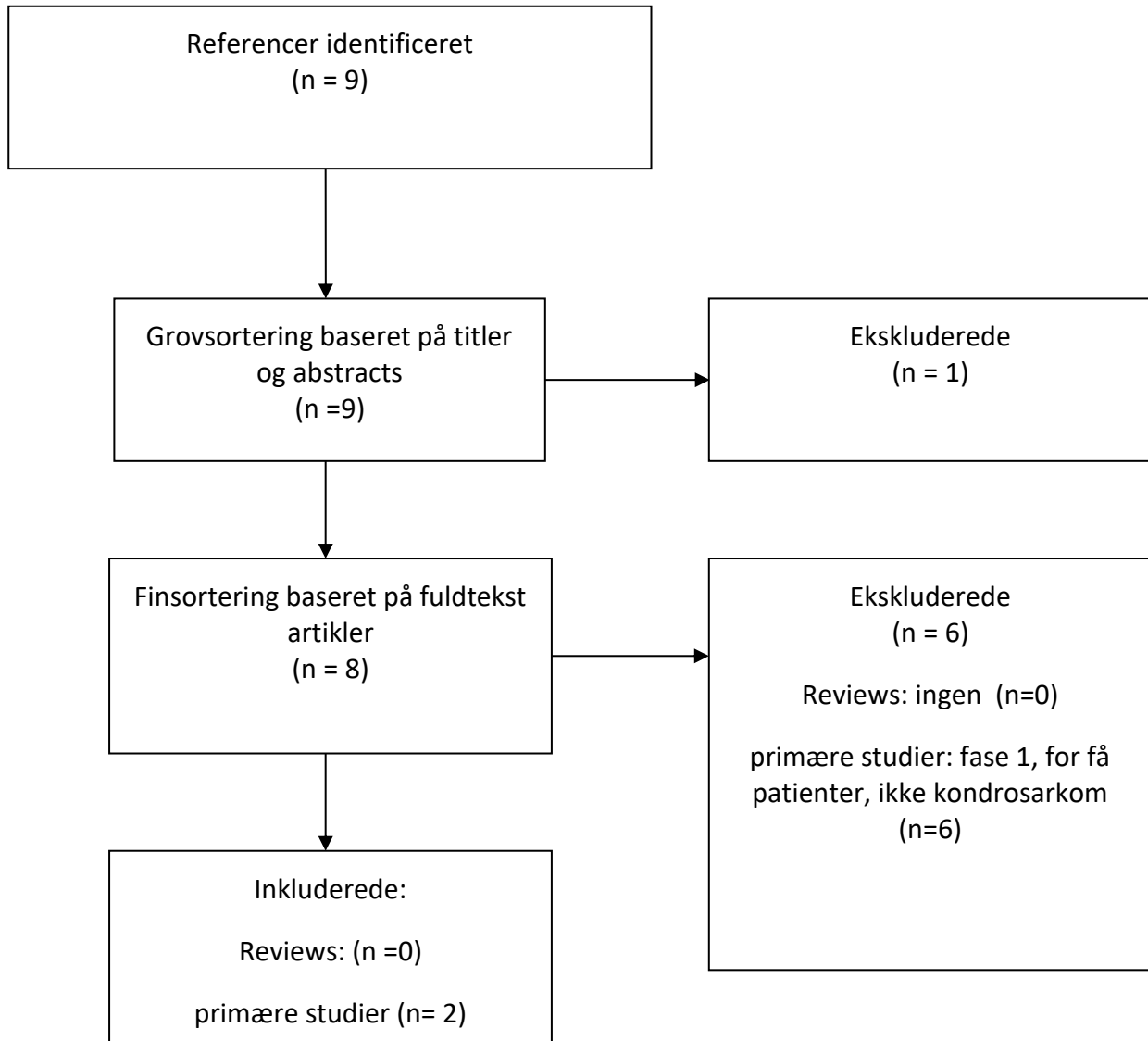
Flowchart – Ewings sarkom



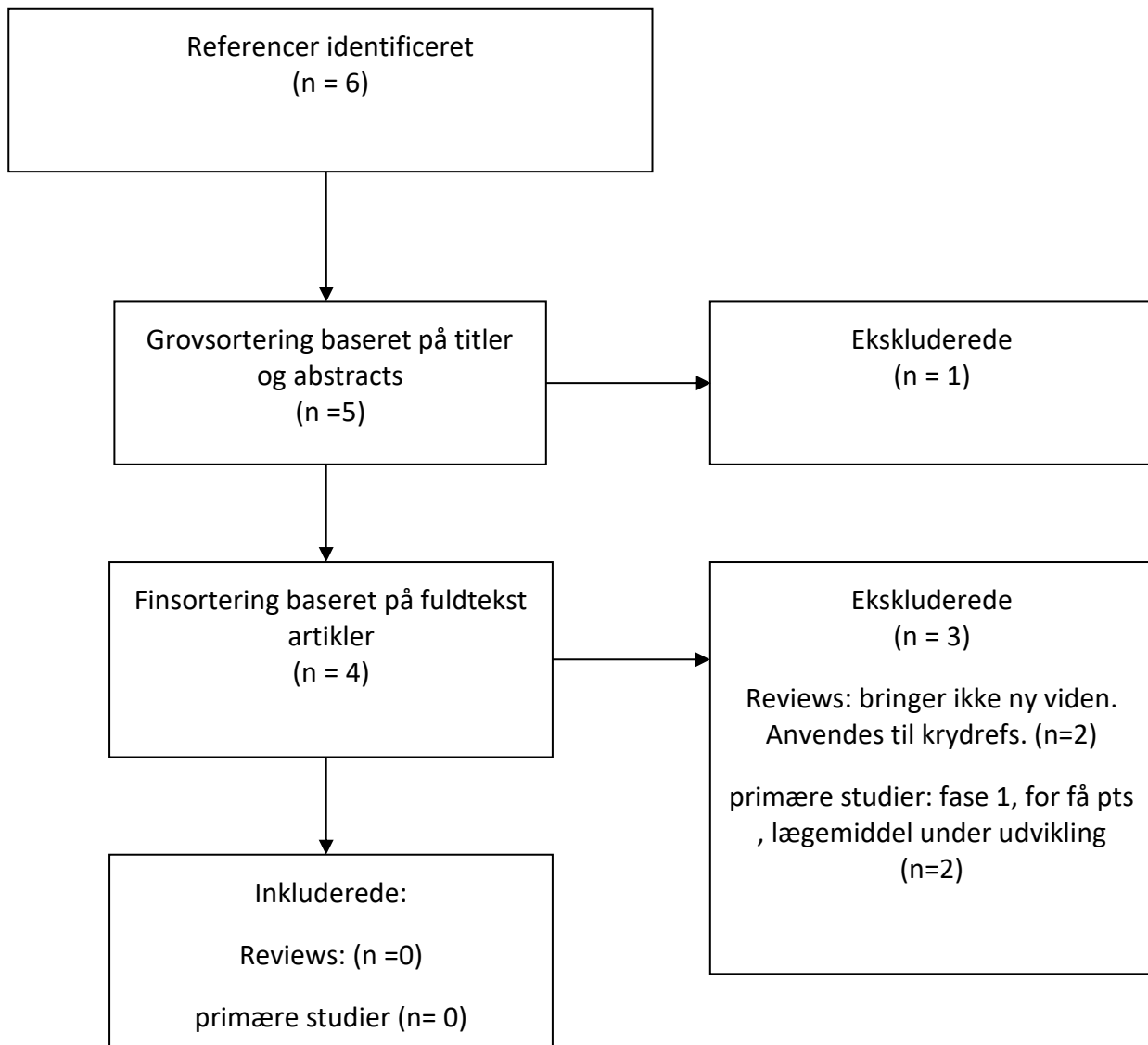
Flowchart – Osteosarkom



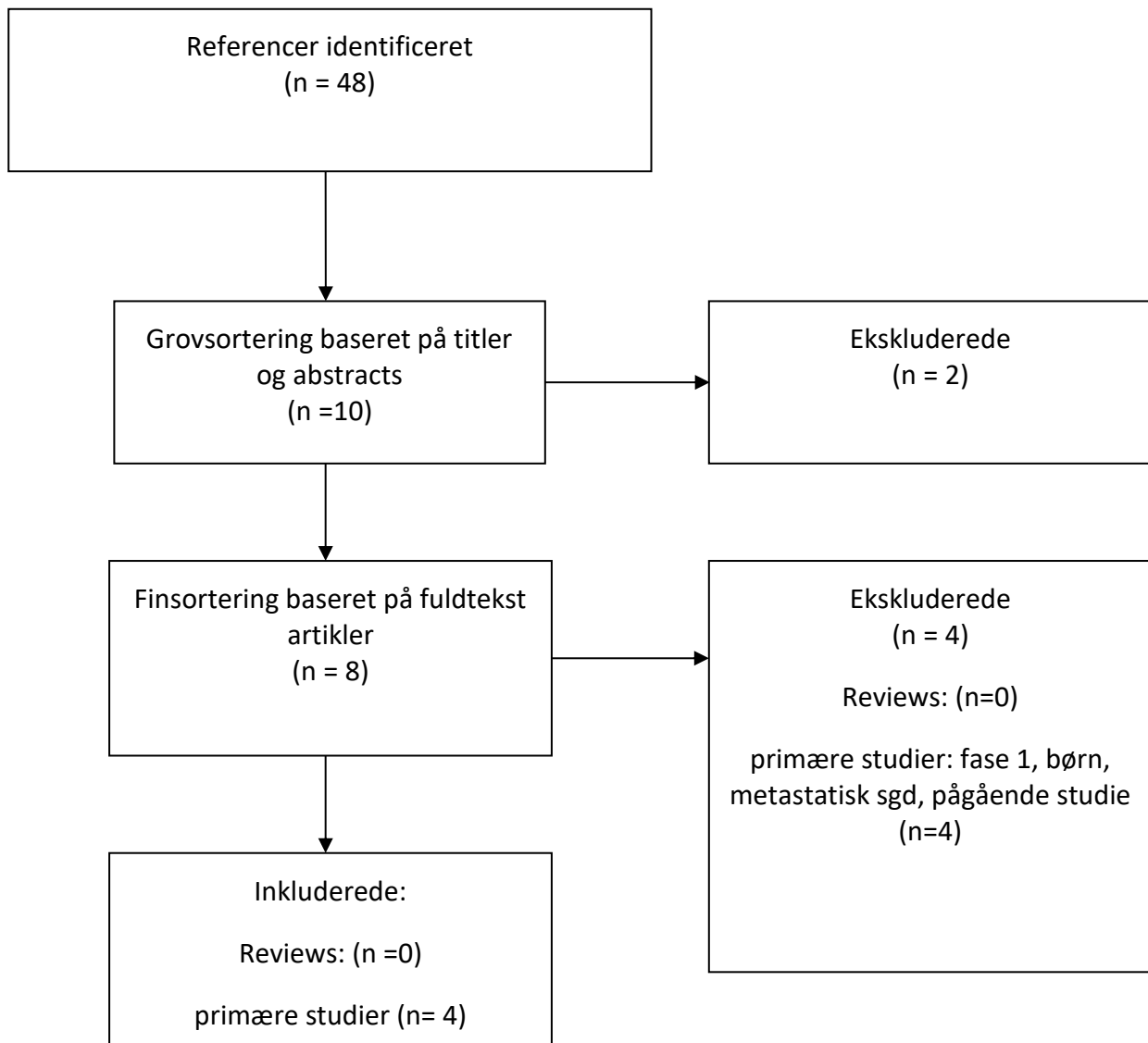
Flowchart – Kondrosarkom



Flowchart – Kordom



Flowchart – Immunterapi



Bilag 3 – Evidenstabel ewing sarkom

Dette arbejdsrapport kan anvendes til kritisk gennemgang af den litteratur, der skal danne grundlag for retningslinjens anbefalinger.

| DMCG: DSG 2018 | | Retningslinjens emne/titel: <i>Perioperativ og pallierende kemoterapi til patienter med knoglederiverede sarkomer</i> | | | | | | |
|----------------------------------|-----------|---|---|--|--|--------------------------------|---|--|
| <i>Forfatter/ kilde</i> | <i>År</i> | <i>Undersøgelses- type/design</i> | <i>Under- søgel- sens kvalitet jf. Oxford</i> | <i>Intervention</i> | <i>Sammenlignings intervention</i> | <i>Patient- population</i> | <i>Resultater (outcome)</i> | <i>Kommentarer</i> |
| Balamuth & Womer | 2010 | Review | 2a | Kemoregimer | Historiske kontroller | | Forbedret overlevelse | Gennemgang af afgørende studier |
| Cotterill, S. J. | 2000 | Kohorte, retrospektiv | 2b | Standard behandlinger | Historiske kontroller | 975 | -5 års RFS: 55% lokal sgd 22% mets sgd -RFS<2 år dårlig prognose -Bedret RFS og OS efter 1985 | |
| Scurr & Judson | 2006 | Review | 3a+ | Dosis af kemoterapi | Børn vs voksne pt | Antal ikke opgivet | Doser anvendt i børneonkol protokoller gælder også for voksne Bedre overlevelse! | Heterogen baseret (opgørelser, databasestudier og prospektive kohorte studier) |
| Le Deley Euro-Ewing R1 | 2014 | Fase 3 RCT | 1b | Kan cyklofosamid erstatte ifosamid? | VAC vs VAI | 856 | HR = 1.12 (0.89-1.41) | Cyklofosamid kan erstatte Ifosamid Ifosamid nyretox Cyklofosamid lidt mere hæv tox |
| Strauss et al | 2003 | Kohorte, prospektiv | 2b | VIDE | Ingen | 30 | Tox og tolerabilitet | Tilføjer tox, men kan håndteres 83% pts fik 6 serier Udsætte 3-7 dage 80- 95% pt Dosis red. 50% pts |
| Womer et al COG | 2012 | Fase 3, RCT | 1b | Kemoterapi hver 2. uge vs hver 3. uge | Standard: kemo hver 3. uge | 568 | EFS: | 5 års EFS primær end point |

| | | | | | | | | |
|------------------------------------|------|-----------------------|-----|--|---|---------------------|--|---|
| Amerikanske regime | | | | | vinkristin + doxorubicin + cyklofosamid med ifosamid og etoposid (VDC-IE) | | Standard 65% vs eksp 73% HR= 0,74, p= 0,048 OS: Ikke signifikant | |
| Whelan, J. Euro-Ewing R2 | 2018 | Fase 3, RCT | 1b | højdosis kemoterapi med melphalan + busulfan og autolog stamcellestøtte | Konsoliderende VAI | 240 | EFS: HR 0.64 (0.43-0.94) P= 0.026 OS: HR 0.63 (0.41-0.95) P=0.028 | EFS primær OS sekundær |
| Haeusler, J | 2010 | Kohorte, retrospektiv | 2b | VIDE + lokalbehandling + konsolid beh enten VAI eller højdosis kemo iht euroewing99 R3 | Ingen lokalbehandling Lokalbeh mod enten primærtumor eller mets. Lokalbeh mod begge | 120 | EFS 3 år: 0.14 0.17 0.39 | P<0.001 |
| Bernstein, M.L., et al. | 2006 | Fase 2 | 2b- | Cyklofosamid + topotecan | Ingen | 37 | PR=21 | Signal om aktivitet Pts havde SD ved behandling |
| Hunold, A., et al. | 2006 | Kohorte, retrospektiv | 2b | Cyklofosamid + topotecan | Ingen | 49 | PR=32,6% SD=26,5% | Signal om aktivitet |
| Casey, D.A., et al. | 2009 | Opgørelse | 4 | Irinotecan + temozolamid | Ingen | 19 | ORR=63% TTP=8,3 mdr | Signal om aktivitet |
| Raciborska, A., et al. | 2013 | Kohorte, prospektiv | 2b | Vcr + Irinotecan + temozolamid | Ingen | 22 | ORR=68,1% TTP = 3 mdr | Signal om aktivitet Indeholder Vincristin! rEECur studiet |
| Fox, E., et al. | 2012 | Kohorte, prospektiv | 2b- | Gemcitabin + doctaxel | Ingen | 14 | ORR= 7% PR=2/14 | Signal om aktivitet |
| Mora, J., et a | | Opgørelse | 4 | Gemcitabin + doctaxel | Ingen | 6 | ORR=67% CR=3/6 PR=1/6 (SD=1/6) | Signal om aktivitet |
| Ferrari, S., et al | 2009 | Kohorte, prospektiv | 2b | Ifosamid højdosis (15 g/m ²) | Ingen | 37 (35 evaluerbare) | ORR=34% CR=2/35 | Signal om aktivitet |

| | | | | | | | | |
|----------|------|-----------|---|---|----------------------------|-------------------|--|------------------------------------|
| | | | | | | | PR=10/35 SD=11/35 | |
| Maldegem | 2015 | Opgørelse | 4 | Carboplatin + etoposid Cisplatin + etoposid | Carbo+eto Vs Cis+eto | 107 (61 vs 46) | 5 year OS: 24% vs 20% PFS: 14,5 vs 6,3 mdr p=0.023 | Bedre PFS med Carbo end ved Cis |

Bilag 4 - Evidenstabel osteosarkom

Dette arbejdsrapport kan anvendes til kritisk gennemgang af den litteratur, der skal danne grundlag for retningslinjens anbefalinger.

| DMCG: DSG 2018 | | Retningslinjens emne/titel: <i>Perioperativ og pallierende kemoterapi til patienter med knoglederiverede sarkomer</i> | | | | | | |
|------------------|------|---|--|---|--|------------------------|--|--|
| Forfatter/ kilde | År | Undersøgelses- type/design | Under- søgel- sens kvalitet jf. Oxford | Intervention | Sammenlignings intervention | Patient- population | Resultater (outcome) | Kommentarer |
| Ferrari, S | 2005 | Kohorte, prospektiv | 2b, B | Højdosis Ifosfamid tillagt standard preop. kemo | Historiske resultater | 157 | 5 års: EFS=63% OS=77% Øget tox! | Ingen gavn sammenlignet med historiske data inkl. forudgående pilotstudie |
| Marina, N | 2016 | Fase 3, RCT | 1b, B | +/- Ifosfamid + etoposid | Standard MAP Pt med <90% nekrosegrad | 618 | EFS: HR=0.98 (95% CI 0.78–1.23, p=0.86) OS: HR= 0.97 (95% CI 0.73–1.29, p=0.86) | Ingen gavn af MAPIE vs MAP |
| Meyers, P | 2008 | Fase 3, RCT | 1b, B | +/- Ifosfamid og/eller MTP | Standard MAP | 662 | +/- Ifos: EFS p=0.91 OS P=0.83 +/-MTP: OS: HR=0.71 (95% CI, 0.52 to 0.96) | Ingen gavn af MAPI vs MAP |

| | | | | | | | | |
|-----------------|------|---------------------|---------|-------------------------------------|---|-----------------|--|--|
| | | | | | | | | Lille OS gavn ved tillæg af MTP |
| Bielack, S | 2015 | Fase 3, RCT | 1b, B | +/- INFa | Standard MAP Pt med >90% nekrosegrad | 716 | EFS: HR=0.83 (95% CI, 0.61 to 1.12; P =0.214) | En del tox til INFa og frafald i denne arm |
| Ferrari, S | 2018 | Kohorte, prospektiv | 2b, B | + højdosis mtx | Komb. af Cis, dox og ifos perioperativt. + højdosis mtx til pts med < 50% nekrose Historiske kontroller | 218 (subgruppe) | 5 års OS: Lokal=66% Mets=23% 5 års OS: < 6 serier kemo: 39% ≥ 6 serier 78% Tox til mtx: 23% af pts måtte udsætte beh | Samme effekt sammenlignet med historiske data fra børneprotokoller Færre serier dårligere OS Øget tox for voksne -> risiko for færre serier og dermed ringere OS |
| Kager, L | 2003 | Databasestudie | 2c, B | Perioperativ kemoterapi (resektion) | Sammenlignet med historiske kontroller uden kemoterapi (kun lokalbehandling) | 202 | OS: 5 år= 29% 10 år= 24% EFS: 5 år= 18% 10 år= 16% | Indikerer 24% kan blive langtids-overlevende! Radikal resektion er prognostisk afgørende!! |
| Goorin et al | 2002 | Kohorte, prospektiv | 2b, B | ifosfamid + etoposid | Ingen | 43 | ORR = 59% Tox: myelosuppr. Grad 4=83% | |
| Palmerini et al | 2016 | Kohorte, prospektiv | 2c, B | gemcitabin + docetaxel | Ingen | 51 (46 eval.) | ORR = 13% SD= 43% med PFS=3,5 mdr med OS= 7,5 | |
| Duffaud et al | 2018 | Fase 2, RCT | 1b-, A* | regorafenib | Placebo | 38 | Primær: Antal pts uden PD efter 8 uger Sek: PFS ORR | 65% vs 0% i placebo |

| | | | | | | | | |
|----------------|------|---------------------|-------|--|-------|-----|---|---|
| | | | | | | | Duration of response OS | 16,4 uger vs 4,1 uge placebo 2 PR 6,2 og 12,9 mdr 11,3 mdr vs 5,9 mdr placebo |
| Longhi et al | 2018 | Case-series | 4, C | pazopanib | Ingen | 15 | Response: PR=3 pts SD=6 pts CBR= 9 pts (60%) PFS: 6 mdr | |
| Bramwell et al | 1999 | Kohorte, prospektiv | 2b, B | Cisplatin + doxorubicin resektion | Ingen | 41 | 16 (42%) of 38 assessable specimens showed a good pathologic response (\geq 90% necrosis) 5-year progression-free survival rate was 56% (95% confidence interval [CI], 40% to 72%) 5-year survival rate was 59% (95% CI, 41% to 77%) | Patients with a good pathologic response had longer survival times and times to progression than did those with a poor response |
| Pakos et al | 2011 | Opgørelse | 4, C | Cisplatin + doxorubicin Resektion Resektion alene Kemo alene | Ingen | 234 | five- and ten-year survival rates of patients aged <40: spindle cell sarcoma of bone were 74.7% and 71.9%, respectively five-year survival rates of 53% for patients < age of 40 with a non- | |

| | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|------------------------------|--|
| | | | | | | | metastatic limb osteosarcoma | |
|--|--|--|--|--|--|--|------------------------------|--|

Bilag 5 - Evidenstabel kondrosarkom, kordom og kæmpecelle tumor (CGT)

Dette arbejdsrapport kan anvendes til kritisk gennemgang af den litteratur, der skal danne grundlag for retningslinjens anbefalinger.

| DMCG: DSG 2018 | | Retningslinjens emne/titel: <i>Perioperativ og pallierende kemoterapi til patienter med knoglederiverede sarkomer</i> | | | | | | |
|-------------------------|-----------|---|---|--|------------------------------------|---------------------------|---|--|
| <i>Forfatter/ kilde</i> | <i>År</i> | <i>Undersøgelses-type/design</i> | <i>Under-søgelses-kvalitet jf. Oxford</i> | <i>Intervention</i> | <i>Sammenlignings-intervention</i> | <i>Patient-population</i> | <i>Resultater (outcome)</i> | <i>Kommentarer</i> |
| <i>Kondrosarkom</i> | | | | | | | | |
| Cesari et al | 2015 | Opgørelse | 4*, C | Resektion og perioperativ kemoterapi | Historiske data | 26 | 5-10 år DFS: 76% med kemo 17% uden kemo | Gælder for radikalt op. pts Pt som opnåede CR var OS 10 år= 27% mod 0% |
| Staals, E. L | 2007 | Opgørelse | 4*, C | Resektion og perioperativ kemoterapi | Historiske data | 15 | OS 5 år: figur 5 Kir + kemo=80% Kir = 0% | Meget få pt og tallet skal tolkes yderst varsomt. Dog synes der at være et signal. |
| Italiano, A | 2013 | Opgørelse | 4, C | Resektion og/eller perioperativ kemoterapi | Historiske data | 180 | PFS: Kemo 6,8 mdr vs 3 mdr uden OS: Respons: Mesenkym=31% Dediff = 20,5% Konven=11,5% | Mange forskellige kemoregimer |
| <i>Kordom</i> | | | | | | | | |
| Stacchiotti et al | 2012 | Kohorte, prospektiv | 2b, B | Imatinib | Ingen | 56 (50 eval.) | ORR= 2% (PR) SD= 70% PFS = 9 mdr | Ingen forværring af smerter hos 60% efter 6 mdr. |

| | | | | | | | | |
|-----------------|------|---------------------|---------|--------------|-------|--|--|---|
| Bompas et al | 2015 | Kohorte, prospektiv | 2b, B | Sorafenib | Ingen | 27 | 9 mdr PFS: 73% Tox: dosisred hos 42%. Grad 3 77% ORR: 12 mdr OS:86% | Mediane PFS og OS endnu ikke nået – brug for længere tid til follow up |
| <i>GCT</i> | | | | | | | | |
| van der Heijden | 2017 | Review | 2a-, B* | Denosumab | Ingen | | | Nærmer sig konsensus guideline |
| Chawla et al | 2013 | Kohorte, prospektiv | 2b-, B* | Denosumab | Ingen | 282 Kohorte 1: Ikke resektabel Kohorte 2: resektabel | Median PFS ikke nået CBR: 99% Tox: Kæbenekrose Elektrolyt knogleømhed | Interimanalyse! Se fig. 2 (plateu?) |
| Palmerini et al | 2017 | Opgørelse | 4, C | Denosumab | Ingen | 97 43 resektabel 54 ikke-resekt/metastatis k | Toxicitet: Kæbenekr= 6% Neuropati=11% Udslæt=9% Elektrolyt=4% Fraktur=4% TTP efter ophør: Median 8 mdr for 4/10 pts | Langtidsbivirkninger: Stiger ONJ med tiden? Risiko for PD ved ophør |
| Gouin et al | 2014 | Kohorte, prospektiv | 2b-, B* | Zoledronsyre | Ingen | 20 | 15% med recidiv | For lille et antal pts til at konkludere andet end ny undersøgelse påkrævet |

Bilag 6 - Arbejdsdokument – Evidenstabel revision 2021

Dette arbejdsdokument kan anvendes til kritisk gennemgang af den litteratur, der skal danne grundlag for retningslinjens anbefalinger.

| DMCG: DSG | | Retningslinjens emne/titel: Perioperativ og pallierende kemoterapi til patienter med knoglederiverede sarkomer | | | | | | |
|----------------------|------|--|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------------|---|---|
| Forfatter/ kilde | År | Undersøgelses-type/design | Undersøgelses-kvalitet jf. Oxford | Intervention | Sammenlignings-intervention | Patient-population | Resultater (outcome) | Kommentarer |
| Ewings sarkom | | | | | | | | |
| Brennan, B. et al. | 2020 | Fase 3, randomiseret. | 1b | Arm A: VIDE + VAI/VAC | Arm B: VDC/IE + IE/VC | 640 pts | HRs (95% CrI): EFS: 0.70 (0.51, 0.95) OS: 0.64 (0.42, 0.96) | Median follow-up 1,7 år Både EFS og OS bedre for arm B (posterior probabilities of 98% for both that Arm B was better) Akut toxicitet (SAE): hos 68% af patienter in Arm A og 67% in Arm B. |
| Italiano, A. et al. | 2020 | Fase 2, ikke-randomiseret | 2b | Cabozantinib | | 45 pts, hvoraf 39 pts evaluerbare | 1:6 mdr ORR: 10/39 = 26%; (95% CI 13–42) | Median follow-up 31,3 måneder (95% CI 12,4–35,4) |
| Duffaud, F. et al | 2019 | Fase 2, randomiseret | 1b* | Regorafenib | Placebo | | | REGOBONE |

| | | | | | | | | |
|----------------------------|------|----------------------------------|-----|---|----------------------------|---|---|---|
| | | | | | | | | <p><i>Ewing sarkomgruppen ikke nået målet for primære endepunkt</i></p> <p><i>Men lovende signal opdateret abstract ESMO 2020:</i></p> <p><i>Median PFS:</i></p> <p><i>Regorafenib 11,4 (CI95% = 4,6-22,9) uger vs.</i></p> <p><i>Placebo 3,9 (CI95%= 3,3-7,3) uger</i></p> |
| <i>Dirksen, U. et al</i> | 2019 | <i>Fase 3, randomiseret.</i> | 1a | <i>7 serier VAI + hellunge bestråling</i> | <i>1 serie VAI + BuMel</i> | 287 pts | | <p><i>R2Pulm studiedel for pts med lunge mets/pleura mets.</i></p> <p><i>EFS og OS ikke signifikant forskel</i></p> <p><i>Mere tox. I BuMel armen</i></p> |
| Osteosarkom | | | | | | | | |
| <i>Italiano, A. et al.</i> | 2020 | <i>Fase 2, ikke-randomiseret</i> | 2b | <i>Cabozantinib</i> | | <i>45 pts, hvoraf 32 pts evaluerbare</i> | <p><i>I: 6 mdr</i></p> <p><i>a) ORR:</i></p> <p><i>5/42 = 12%; (95% CI 13–42)</i></p> <p><i>b) non-PD:</i></p> <p><i>14/42 = 33% (95% CI 20–50)</i></p> | <i>Median follow-up 31,1 måneder (95% CI 24,4–31,7)</i> |
| <i>Duffaud, F. et al.</i> | 2019 | <i>Fase 2, randomiseret</i> | 1b* | <i>Regorafenib</i> | <i>Placebo</i> | <p><i>43 pts hvoraf 38 pts evaluerbare</i></p> <p><i>(12 placebo og 26 regorafenib)</i></p> | <p><i>I: 8 uger non-PD</i></p> <p><i>Placebo=0</i></p> | <p><i>REGOBONE</i></p> <p><i>Osteosarcom kohorten final</i></p> <p><i>>1-2 linier kemoterapi</i></p> |

| | | | | | | | | |
|---------------------|------|-------------------------------|-----|---------------------------------|---------|--|---|---|
| | | | | | | | Rego: 12/26=65% (CI 47%/ | 160 mg dgl 21 ud af 28 dage |
| Davis, L. E. et al. | 2019 | Fase 2, randomiseret | 1b* | Regorafenib | Placebo | 42 pts (20 placebo og 22 regorafenib) | I: mPFS Placebo=1,7 mdr (1,2-1,8 mdr) Rego= 3,6 mdr (2,0-7,6 mdr) | SARC024 Osteosarcom kohorten >1 linie kemoterapi 160 mg dgl 21 ud af 28 dage |
| Smeland, S. et al. | 2019 | Database prospektiv EURAMOS-1 | | Cis + dox + MTX | | Over 2000 pts | | Baggrundsviden Overlevelse og prognostika |
| Boye, K. et al. | 2021 | Fase 2, ikke-randomiseret | 2b | Pembrolizumab | | 12 pts | I: 18 uger CBR = 0 | Simon´s two-stage design, and ≥ 3 of 12 patients with clinical benefit in stage 1 were required to proceed to stage 2. Ingen effekt! |
| Le Cesne, A. et al. | 2019 | Fase 2, ikke-randomiseret | 2b | Pembrolizumab + cyclofosamid po | | | I: 6 mdr a)non PD rate = 13,3% b)ORR=6,7% | An objective response rate of 20% and/or a 6-month non-progression rate of 60% were determined as reasonable objectives for treatment with meaningful effect. Ingen Effekt! |
| Kondrosarkom | | | | | | | | |
| Duffaud, F. et al. | 2021 | Fase 2, randomiseret | 1b* | Regorafenib | Placebo | 46 pts hvoraf 40 pts evaluerbare (16 placebo og 24 regorafenib) | I: 12 uger PFR Placebo=31,3 % | Mål min. 67% PFR 12 uger ➔ Ikke helt nået Men mPFS interessant: Placebo = 8 uger |

| | | | | | | | | |
|------------------------|------|--------------------------------------|-----|---------------------------------|--|--|---|---|
| | | | | | | | Rego=54,2% | Regorafenib = 19,9 uger |
| Chow, W. et al. | 2020 | Fase 2, ikke-randomiseret | 2b | Pazopanib | | 47 pts | 16 uger DCR 43% (95% CI, 28%-58%) | Null hypotese 30%, men p=0,09) mPFS=7,9 mdr mOS = 17,6 mdr |
| Immunterapi | | | | | | | | |
| Boye, K. et al. | 2021 | Fase 2, ikke-randomiseret | 2b | Pembrolizumab | | 12 pts | I: 18 uger CBR = 0 | Simon's two-stage design, and ≥ 3 of 12 patients with clinical benefit in stage 1 were required to proceed to stage 2. Ingen effekt! |
| Le Cesne, A. et al | 2019 | Fase 2, ikke-randomiseret | 2b | Pembrolizumab + cyclofosamid po | | | I: 6 mdr a) non PD rate = 13,3% b) ORR=6,7% | An objective response rate of 20% and/or a 6-month non-progression rate of 60% were determined as reasonable objectives for treatment with meaningful effect. Ingen Effekt! |
| D'Angelo, S. P. et al. | 2018 | Fase 2, randomiseret, non-comparativ | 1b* | Nivolumab +/- ipilimumab | | 4 pts | I: ORR =0 | Ingen Effekt! Meget få pts og mangler power. |
| Tawbi, H. A. et al. | 2017 | Fase 2, ikke-randomiseret | 2b | Pembrolizumab | Cohorte 1: bløddelssarkom Cohorte 2: knoglesarkomer | Cohorte 2: 42 pts hvoraf 40 evaluerbare | I: ORR = 5% (2/40) | Ingen Effekt! |

Forkortelser: I = primære endepunkt; DCR= disease control rate; EFS= Event Free Survival; mPFS=median Progression Free Survival; mOS= median Overall Survival

Ewings sarkom

1. Brennan, B. *et al.* Comparison of two chemotherapy regimens in Ewing sarcoma (ES): Overall and subgroup results of the Euro Ewing 2012 randomized trial (EE2012). https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.11500 **38**, 11500–11500 (2020).
2. Italiano, A. *et al.* Cabozantinib in patients with advanced Ewing sarcoma or osteosarcoma (CABONE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet. Oncol.* **21**, 446–455 (2020).
3. Duffaud, F. *et al.* Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet. Oncol.* **20**, 120–133 (2019).
4. Dirksen, U. *et al.* High-Dose Chemotherapy Compared With Standard Chemotherapy and Lung Radiation in Ewing Sarcoma With Pulmonary Metastases: Results of the European Ewing Tumour Working Initiative of National Groups, 99 Trial and EWING 2008. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **37**, 3192–3202 (2019).

Osteosarkom

1. Boye, K. *et al.* Pembrolizumab in advanced osteosarcoma: results of a single-arm, open-label, phase 2 trial. *Cancer Immunol. Immunother.* **70**, 2617–2624 (2021).
2. Italiano, A. *et al.* Cabozantinib in patients with advanced Ewing sarcoma or osteosarcoma (CABONE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet. Oncol.* **21**, 446–455 (2020).
3. Duffaud, F. *et al.* Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet. Oncol.* **20**, 120–133 (2019).
4. Davis, L. E. *et al.* Randomized Double-Blind Phase II Study of Regorafenib in Patients With Metastatic Osteosarcoma. *J. Clin. Oncol.* **37**, 1424–1431 (2019).
5. Smeland, S. *et al.* Survival and prognosis with osteosarcoma: outcomes in more than 2000 patients in the EURAMOS-1 (European and American Osteosarcoma Study) cohort. *Eur. J. Cancer* **109**, 36–50 (2019).
6. Le Cesne, A. *et al.* Programmed cell death 1 (PD-1) targeting in patients with advanced osteosarcomas: results from the PEMBROSARC study. *Eur. J. Cancer* **119**, 151–157 (2019).

Kondrosarkom

1. Duffaud, F. *et al.* Efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic or locally advanced chondrosarcoma: Results of a non-comparative, randomised, double-blind, placebo controlled, multicentre phase II study. *Eur. J. Cancer* **150**, 108–118 (2021).
2. Chow, W. *et al.* Results of a prospective phase 2 study of pazopanib in patients with surgically unresectable or metastatic chondrosarcoma. *Cancer* **126**, 105–111 (2020).

Kordom

Ingen tilføjelser

Immunterapi

1. Boye, K. *et al.* Pembrolizumab in advanced osteosarcoma: results of a single-arm, open-label, phase 2 trial. *Cancer Immunol. Immunother.* **70**, 2617–2624 (2021).
2. Le Cesne, A. *et al.* Programmed cell death 1 (PD-1) targeting in patients with advanced osteosarcomas: results from the PEMBROSARC study. *Eur. J. Cancer* **119**, 151–157 (2019).
3. D'Angelo, S. P. *et al.* Nivolumab with or without ipilimumab treatment for metastatic sarcoma (Alliance A091401): two open-label, non-comparative, randomised, phase 2 trials. *Lancet Oncol.* **19**, 416–426 (2018).
4. Tawbi, H. A. *et al.* Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone sarcoma (SARC028): a multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* **18**, 1493–1501 (2017).

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer--skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: <https://www.sst.dk/>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.